C. ANASTASATU

PNEUMOFTIZIOLOGIE CLINICĂ

EDITURA DIDACTICĂ
ŞI PEDAGOGICĂ
BUCUREŞTI - 1981

Scanned with OKEN Scanner

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI

prof. dr. C. ANASTASATU

Conf. dr. O. BERCEA
Dr. D. BURNEA
Dr. P. GALBENU
Conf. dr. V. GOLLI
Dr. M. CRISTEA
Dr. VIORICA BOGDĂNESCU
Conf. dr. C. IONESCU
Dr. ȘT. DUȚU
Dr. P. CUCU

PNEUMOFTIZIOLOGIE CLINICĂ

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI

Scanned with OKEN Scanner

Dr. Săpunaru Ioana
medic

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Volumul de față închide oarecum un ciclu de 4 volume publicate în Editura didactică și pedagogică în intervalul 1971—1981: primele două consacrate exclusiv aspectelor clinice moderne ale tuberculozei, ultimele două tratînd atît probleme de ftiziologie clinică, cît mai ales aspectele actuale de „pneumologie cronică" cu care sîntem confruntați în practica curentă.

Întreaga lucrare este rezultatul muncii didactice din Clinica de Ftiziologie, dar la care au contribuit și cadre didactice din alte centre universitare, ca și cadre de cercetători din Institutul de Ftiziologie.

Prezentul volum completează sumarul de ansamblu al celor 3 volume precedente cu o serie de capitole noi privind chimioterapia în infecțiile bronhopulmonare cronice nespecifice, bazele diagnosticului în pneumologie, aspecte morfologice noi în BPOC, aspecte ale diagnosticului bacteriologic în aceeași afecțiune. Se prezintă de asemenea o serie de afecțiuni pulmonare neabordate sau puțin abordate în volumele anterioare, cum sînt sarcoidoza, manifestările respiratorii ale colagenozelor, fibrozele interstițiale difuze, malformațiile congenitale pulmonare, tromboembolismul pulmonar, hiperreactivitatea bronșică, pneumoconiozele, pneumoniile bacteriene. Sumarul se încheie printr-un ciclu de lecții privind principiile și metodele actuale de terapie respiratorie și concepțiile actuale în tratamentul cancerului bronho-pulmonar.

Ca și volumele precedente, și cel actual are în vedere în primul rînd studenții și medicii de specialitate, care lucrează în sistemul antituberculos, dar el se adresează tuturor medicilor internişti, radiologi, medici de medicină generală etc. care au în îngrijirea lor bolnavi cu afecțiuni pulmonare cronice, cu intenția de a contribui la ameliorarea continuă a cunoașterii și rezolvării practice a acestor boli.

Deși lucrarea în ansamblu, în cele 4 volume incluzînd și pe cel de față, acoperă cele mai importante aspecte clinice actuale ale tuberculozei și altor boli pulmonare cronice, ar fi prezumțios să spunem că ea epuizează aceste domenii complexe de patologie clinică. Pe de o parte această complexitate, pe de altă parte modul de expunere de sinteze de actualitate în care sînt concepute diversele capitole, lasă deschisă posibilitatea completării acestei serii de volume în viitor, în funcție de achizițiile noi care, fără îndoială, vor surveni și de solicitările care se vor manifesta, sau nu, în teren.

Nu am putea încheia fără să mulţumim colectivului de autori, Editurii didactice şi pedagogice şi tuturor celor care au contribuit la realizarea cu succes a unei opere dovedite a se fi bucurat pînă acum de un larg interes în lumea noastră medicală. O menţiune specială în acest context merită munca redacţională de mare competenţă şi dăruire pusă la temelia întregii lucrări de colegul dr. Marcel Cristea.

Prof. dr. doc. C. ANASTASATU

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Chimioterapia în infecțiile bronho-pulmonare nespecifice (C. Anastasatu) . . 9

Generalități. Conduită. Clasificări 9
Considerații generale. Principii. Conduită 10
Antibioticele și chimioterapicele de sinteză de uz curent. Clasificarea lor 20
Bibliografie 22

Principalele antibiotice. Aplicarea lor în pneumologie 24
Bibliografie 37

Raționament, investigație și diagnostic în pneumologie (M. Cristea) 38
Folosirea metodelor de investigație 38
Diagnosticul științific, real și de probabilitate 41
Date clinice și paraclinice neconcordante 44
Preluarea unor cazuri diagnosticate 46
Investigații fără finalitate 48

Aspecte morfogenetice și morfologice în bronhopneumopatia obstructivă cronică (P. Galbenu) 51
Definirea bronșitei cronice 52
Modificări morfologice în bronșita și bronșiolita acută 52
Modificări morfologice în bronșita și bronșiolita cronică 57
Criterii de diagnostic morfologic în bronșita cronică 61
Corelații morfoclinice în bronșita cronică 64

Emfizemul pulmonar 66
Clasificarea morfologică a tipurilor de emfizem 66
Aspecte morfologice ale tipurilor de emfizem 71
Modificări vasculare și cardiace în emfizem 74
Relațiile dintre emfizem și bronșita cronică 75
Astmul bronșic 75
Bibliografie 76

Probleme actuale ale examenului bacteriologic al sputei în bronșitele cronice (O. Bercea și Viorica Bogdănescu) 78
Introducere 78
Flora bacteriană normală a căilor respiratorii 79
Contaminarea orofaringiană a secrețiilor bronșice. Metode de decontaminare 80
Criterii de patogenitate ale bacteriilor izolate din spută 84

Scanned with OKEN Scanner

Observații privind tehnica examenului bacteriologic al sputei . . 90
Flora bacteriană din sputa bronșiticilor cronici 92
Bibliografie 96

Sarcoidoza (C. Ionescu) 100
Definiție 100
Istoric 101
Epidemiologie 102
Etiologia 103
Anatomia patologică 103
Clinica 104
Evoluția bolii 108
Diagnostic 111
Tratament 112
Bibliografie 113

Manifestările respiratorii ale colagenozelor (C. Ionescu) 114
Lupusul eritematos diseminat 115
Imunologie 115
Anatomia patologică 115
Manifesările clinice 115
Diagnostic 118
Tratament 118
Sclerodermia 118
Imunologie 118
Anatomia patologică 119
Manifestări clinice 119
Funcția pulmonară 120
Prognostic 120
Tratament 120
Poliartrita reumatoidă 120
Imunologie 121
Anatomia patologică 121
Manifestări clinice 121
Manifestări pulmonare 121
Sindromul Caplan 122
Poliarterita nodoasă 122
Imunologie 123
Anatomie patologică 123
Manifestări clinice 123
Diagnostic 124
Tratament 124
Granulomatoza Wegener 124
Bibliografie 126

Fibrozele interstițiale difuze ale plămînului (O. Bercea) 128
Definiție și cadru nosologic 128
Clasificare și etiologie 128
Patologie generală și morfopatologie 131
Patogenie 135
Sindromul FID 136
Variante etiologice 139

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic 144
Evoluție și prognostic 146
Tratament 147
Bibiliografie 147

Anomaliile și malformațiile congenitale bronhopulmonare (P. Cucu) 149
Variații și anomalii scizurale și bronhice 152
Scizurile și variațiile scizurale 152
Bronhiile și variațiile de diviziune bronșică 155
Bronhia traheală 156
Plămînul în oglindă 157
Stenozele bronșice congenitale 158
Dilatația congenitală a traheei și bronhiilor mari 158
Malformațiile bronhopulmonare congenitale 159
Agenezia și aplazia 159
Hipoplazia pulmonară 161
Sechestrațiile pulmonare 163
Malformații bronhopulmonare discutabil congenitale 166
Bibliografie 169

Tromboembolismul pulmonar (D. Burnea) 171
Tromboza venoasă periferică 171
Mecanismul coagulării și fibrinolizei în organism 172
Detectarea trombușilor venoși 176
Prevenirea trombozelor venoase 177
Emboliile pulmonare 177
Formele clinice 178
Tratamentul TEP 182
Infarctul pulmonar 183
Patogenia 184
Structura morfologică 184
Aspectul clinic 184
Consecințele tardive ale TEP 185
Bibliografie 186

Hiperreactivitatea bronșică (Șt. Duțu) 188
Mecanismele hiperreactivității bronșice 189
Hiperreactivitatea bronșică în condiții clinice 191
Metode de determinare a hiperreactivității bronșice în clinică . 192
Interpretarea rezultatelor testelor de provocare 198
Bibliografie 200

Actualități în pneumoconioze (V. Golli) 202
Clasificarea radiologică a pneumoconiozelor 202
Silicoza 209
Asocierea silicozei cu tuberculoza 212
Asocierea între silicoză și cancerul bronșic 212
Pneumoconioza minerilor de cărbune 213
Azbestoza 214
Pneumoconioze rare 218
Bibliografie 219

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoniile bacteriene (V. Golli) 222
Epidemiologie 222
Clasificare etiologică 227
Obstacole și factori favorizanți ai infecției pulmonare 228
Patogenie 230
Aspecte clinice 231
Pneumonia pneumococică 231
Pneumoniile cu germeni gramnegativi 233
Pneumoniile cu germeni anaerobi 239
Tratamentul 239
Vaccinarea pneumococică preventivă 241
Bibliografie 242

Principii și metode de terapie respiratorie (C. Anastasatu) 245
Inhaloterapia. Bronhodilatatoare 245
Bibliografie 259
Corticoterapie. Secretolitice 261
Bibliografie 273
Oxigenoterapie. Metode bronhologice. Ventilația mecanică 274
Terapia gazoasă 275
Metode active de dezobstruare bronșică 279
Ventilația mecanică 281
Bibliografie 285
Drenaj postural. Kineziterapia. Terapia ocupațională 286
Drenajul postural 287
Kineziterapia 288
Psihoterapia și terapia ocupațională 297
Alte metode 298
Bibliografie 303

Concepții actuale în tratamentul cancerului bronhopulmonar (D. Burnea) . . 306
Etiopatogenia CBP 306
Stabilirea bilanțului preterapeutic 309
Investigațiile paraclinice necesare precizării diagnosticului de CBP 311
Clasificarea TNM și standardizarea CBP 312
Clasificarea și codificarea morfopatologică a CBP 312
Terapeutica neoplasmului bronhopulmonar 314
Bibliografie 325

Scanned with OKEN Scanner

1

CHIMIOTERAPIA ÎN INFECȚIILE BRONHO-PULMONARE NESPECIFICE

GENERALITĂȚI. CONDUITĂ. CLASIFICĂRI

Dată fiind frecvența ridicată a infecțiilor în majoritatea bolilor bronho-pulmonare predominant cronice (BPOC, supurații bronșice și pulmonare primitive sau secundare, pneumonii subacute și cronice, pleurezii purulente etc.), terapia antiinfecțioasă joacă — în contextul tratamentului general al bolnavilor respectivi —, un rol primordial. Acest rol este ajutat — mai mult decît în infecțiile cu alte localizări — de intervenția sistemelor de apărare locală pulmonară, îndeosebi de acțiunea bactericidă și bacterioeliminatoare a macrofagelor alveolare, de clearance-ul mucociliar, de Ig locale. Nu ne vom ocupa însă aici de aceste mecanisme (tratate în vol. Pneumoftiziologia clinică, 1978, p. 7—43), ci doar de terapia antiinfecțioasă propriu-zisă.

Antibioticele și chimioterapicele de care dispunem în prezent, și care practic nu prezintă deosebiri de fond între ele (pot să fie numite cu un singur termen „antimicrobiene"), sînt atît de variate și de numeroase (mai multe sute), încît stăpînirea și manevrarea lor corectă, chiar numai în clinica bolilor pulmonare, apare destul de dificilă. A devenit necesar — cu alte cuvinte — un ghid de aplicare a chimioantibioterapiei în condițiile particulare ale bronho-pneumopatiilor supurative (infecțioase) —, obiectiv pe care ne propunem a-l realiza, într-un mod cît mai sintetic, în cele ce urmează.

Gama infecțiilor bronho-pulmonare bacteriene primitive sau secundare este foarte largă, de aceea și gama antibioticelor folosite cuprinde un număr destul de mare din preparatele existente (vom vedea mai departe clasificările propuse). Literatura acestui domeniu este foarte vastă, de terapia infecției ocupîndu-se în prezent nu numai infecționiștii, ci toți cei chemați să trateze boli pulmonare cu sindrom infecțios — inclusiv pneumologii. În practica clinică de la noi, inclusiv din clinica noastră și din alte clinici și secții de pneumologie din teren, există deja o largă experiență în această privință, deși conduita terapeutică nu este chiar la fel de corectă și de unitară peste tot.

Scanned with OKEN Scanner

Vorbind despre „chimioterapia antiinfecțioasă" sau antimicrobiană, avem în vedere că ea nu acoperă decît o parte a *terapiei infecției*, aceasta presupunînd un context mai larg de măsuri: repaus, anumit regim alimentar, terapia disfuncțiilor altor organe, drenarea sau eliminarea secrețiilor (lichidelor) purulente, imunoterapia, antiseptice și dezinfectante, terapia adjuvantă antiinflamatorie (corticoterapia), bronhosecretolitice etc. În mod deliberat nu ne vom ocupa însă decît de chimioterapia (terapia antimicrobiană) propriu-zisă și în primul rînd de aspectele ei practice, curente, în patologia infecțioasă a aparatului respirator.

CONSIDERAȚII GENERALE. PRINCIPII. CONDUITĂ

Indicația de chimio-antibioterapie se bazează pe stabilirea *stării de infecție* activă, bacteriană, a aparatului respirator (cu multiplicarea rapidă a unui germen agresiv), ceea ce nu este același lucru cu prezența sau punerea în evidență a unor germeni pe căile respiratorii. Momentul stabilirii stării de infecție clinică este și momentul indicat de aplicare a chimioantibioterapiei (*fără* sau eventual *după* efectuarea ABG). În bolile pulmonare cronice cu pusee infecțioase acute se tratează în mod special aceste pusee. Trebuie făcută desigur întotdeauna o diferențiere față de infecțiile virale, care pot să preceadă sau să acompanieze pe cele bacteriene, și împotriva cărora ne aflăm mai puțin înarmați.

Existența unei infecții-boală respiratorie poate să fie apreciată *grosso modo* și pe baza datelor clinice, în special a febrei și stării generale alterate cu leucocitoză (sindromul infecțios) și a tabloului radiologic adecvat; cînd acestea lipsesc — cum se întîmplă frecvent în infecțiile cronice ale căilor respiratorii — trebuie să recurgem însă la examenul de laborator al sputei sau al altor produse patologice (aspirat bronșic, lichid pleural etc.). Recoltarea produselor trebuie făcută în condiții cît mai corecte, fiind necesară o instruire prealabilă specială a bolnavilor în acest scop.

Înainte de trimiterea la laborator sputa trebuie examinată *macroscopic* și de clinician, sub aspectul cantității, aspectului purulent (galben verzui, cenușiu), consistenței (crescute) etc. — aceste caractere avînd o valoare orientativă care nu trebuie disprețuită.

În laborator există diverse *criterii de apreciere a stării de infecție* sau de purulență a sputei, necesare mai ales cînd această purulență nu este evidentă macroscopic, sau este dubioasă.

După Bürgi, în afară de aspectul purulent macroscopic, principalele caracteristici de purulență a expectorației (recoltate în condiții adecvate) ar fi:

— punerea în evidență a unor germeni patogeni (direct și culturi);
— creșterea fibrelor de ADN în spută;
— extrași ADN din spută depășind $1,5 \pm 0,6$ mg/ml;
— LDH depășind 700 ± 100 UI/l;
— prevalența fracțiunilor 5, 4 și 3 a izoenzimelor de LDH;
— apariția de fibrinogen în expectorație.

Cu cît sînt prezente mai multe din aceste elemente, cu atît semnificația lor, în sensul existenței unei infecții, este mai ridicată. În cazul — destul de frecvent — cînd aceste caractere nu pot să fie determinate în

Scanned with OKEN Scanner

totalitate, starea de infecție se poate aprecia și pe mai puține elemente, între care mai importante — în afară de purulența macroscopică a sputei — sînt: concentrația ADN ca indicator global al inflamației bronșice purulente; concentrația celulară și procentul de granulocite neutrofile pe frotiuri (col. Giemsa) și densitatea fibrelor de ADN din spută (Bercea, 1976). La nevoie chiar numai purulența macroscopică a sputei, dacă este netă, este și orientativă pentru majoritatea cazurilor, ea fiind în concordanță, în cazurile în care s-a cercetat acest lucru, cu punerea în evidență a unor germeni virulenți (Gevandan). Există însă și stări de „micropurulență" inaparente macroscopic.

Lipsa stării de infecție (sau încetarea acesteia după tratamentul cu antibiotice) se poate aprecia pe baza lipsei (sau a normalizării) caracterelor menționate (Bürgi).

Punerea în evidență în spută sau în aspiratul bronșic a unor *germeni patogeni* este desigur o probă pertinentă de infecție. Examenul bacteriologic al lichidului pleural este de asemenea de neînlocuit. Flora bacteriană în diversele infecții respiratorii (pulmonare și pleurale) ca și metodele de punere a ei în evidență sînt tratate însă într-un capitol aparte, de aceea nu insistăm asupra lor.

Extrașii sau *fibrele de ADN* provin în spută din nucleii celulari distruși în luptă cu infecția. O fibră ADN este constituită din 6 fibrile ADN (6×15 Å), care se pun în evidență la microscopul cu fluorescență. Fibrele ADN cresc în raport cu viscozitatea sputei. Această creștere constituie un criteriu obiectiv de inflamație bronșică (consecutivă infecției). De ea depinde și creșterea extrașilor ADN.

Lactico-dehidrogenaza (LDH), proteină cu proprietăți enzimatice, produsă de celulele epiteliale bronșice, de macrofage și leucocite, în cursul proceselor inflamatorii, nu apare decît în sputa purulentă (în stări de infecție). Atît concentrația LDH, cît și structura amintită a izoenzimelor de LDH, sînt caracteristice pentru existența unui proces infecțios (Levin, 1969).

În fine *fibrinogenul,* proteină plasmatică globulară, apare în spută și el numai în stări inflamatorii infecțioase.

Administrarea antibioticelor în lipsa stării de infecție este de regulă un act inutil sau chiar periculos; de aceea este recomandabil ca astfel de tratamente empirice, fără o bază științifică, să fie evitate. Există și cazuri de pneumopatii acute în care tratamentul trebuie început fără prea multe investigații de laborator și vom aminti mai departe și alte situații de același gen; acestea sînt însă cazuri de excepție și au totuși, și ele, o bază clinică în existența sindromului infecțios.

Balș distinge în această privință două faze ale chimioterapiei antiinfecțioase: o primă fază „de tratament rațional" bazat pe tabloul clinic și pe prezumțiile de succes la bolnavul în cauză, și o a 2-a fază „de tratament științific", bazat pe toate datele de laborator.

În aplicarea antibiotico-chimioterapiei se impune în al 2-lea rînd *să se aleagă preparatul (sau preparatele) cel mai eficace și mai bine tolerat.* Această alegere ar trebui să se bazeze, în fond, pe identificarea germenului sau a germenilor responsabili de infecția existentă și pe testarea sensibilității lor, și acest principiu trebuie respectat ori de cîte ori este posibil. În cazul cînd este vorba de o floră caracteristică unei anumite afecțiuni, cum este de ex. flora cu *H. influenzae* și *Diplococcus*

Scanned with OKEN Scanner

pneumoniae în peste 80% din cazurile de BPOC, alegerea preparatului se poate face, şi tratamentul se poate începe, şi fără evidenţierea germenilor şi a spectrului lor de sensibilitate, urmînd ca acestea să se efectueze numai în cazurile care nu răspund la substanţele aplicate.

În alegerea medicamentului indicat trebuie să ţinem cont, desigur, şi de calităţile acestuia (bactericidie, C.M.I. în sînge, toleranţă, spectru de acţiune, inclusiv de accesibilitatea şi costul lui etc.), calităţi dependente nu numai de medicament ca atare, ci, în mare măsură şi de caracteristicile germenului în cauză, ca şi de cele ale macroorganismului. De exemplu, în unele cazuri de infecţie, cu sistemul propriu de apărare intact, substanţele bacteriostatice pot să fie suficiente; în altele, sînt absolut necesare preparate bactericide.

În ce priveşte *testarea sensibilităţii germenilor* (ABG) în afecţiunile cu floră variabilă şi neprecizabilă şi în condiţiile actuale, în care foarte numeroşi germeni prezintă o rezistenţă primară în grade diferite la multiple antibiotice, ea devine foarte necesară, deşi nu este întotdeauna posibilă, nici suficient de promptă şi de fidelă pentru situaţia existentă *in situ*, mai ales dacă nu se face, şi de multe ori nu se face, după toate regulile artei.

Nu ne ocupăm aici de tehnica ABG, dar este cazul să amintim că efectuarea ei nu se face pe flora globală ci presupune izolarea şi identificarea în prealabil a germenilor patogeni cu toată rigurozitatea cuvenită. Este de reţinut că, spre deosebire de tuberculoză, boală monomicrobiană, dată întotdeauna de acelaşi unic germen, infecţiile pulmonare netbc sînt date de germeni foarte variaţi şi aproape întotdeauna de *asociaţii microbiene*. Infecţiile monomicrobiene sînt găsite de exemplu în 19,6% în staţionar şi în 15% în ambulator, restul sînt infecţii polimicrobiene, cu spectre de rezistenţă diferite pentru fiecare germen (Cicero, 1976).

În asemenea asociaţii pot să predomine succesiv un germen sau altul, după cum au fost sau nu influenţaţi de antibioticul administrat; de aceea antibiograma iniţială indică numai spectrul antimicrobian din momentul respectiv şi ea trebuie repetată ori de cîte ori evoluţia clinică impune o reconsiderare a tratamentului.

Cîteva date asupra rezistenţei. Bacteriile netbc, ca şi cele tuberculoase, posedă mecanisme multiple de inactivare a antibioticelor sau de constituire a rezistenţei, în detaliile cărora nu putem intra. Pentru o mai bună interpretare a ABG, menţionăm doar că rezistenţa poate să fie, ca şi în tuberculoză, primară sau secundară, că unii germeni au o rezistenţă activă (totală sau naturală) faţă de anumite substanţe medicamentoase; alţii numai o rezistenţă parţială. Chimiorezistenţa se instalează în majoritatea cazurilor (de asemenea ca şi în tuberculoză) prin selecţia şi înmulţirea mutanţilor spontan rezistenţi (1 germen rezistent la 10^6—10^7 germeni) pe baza deci a unui caracter genotipic care se transmite generaţiilor microbiene ulterioare. Selecţia se face în ritm variat: mai rapid pentru germenii gramnegativi (ore, zile); mai încet pentru stafilococ şi alţi germeni grampozitivi (săptămîni), ducînd la modificarea spectrului antimicrobian iniţial. Ritmul este în orice caz mai rapid decît pentru *M. tuberculosis*. Ca şi în cazul acestuia, se întîlneşte şi tipul de „indiferenţă bacteriană."

Rezistenţa zisă „prin contagiune" constă în transmiterea unui factor de rezistenţă (R) de la un germen rezistent la unul sensibil. Transmiterea se face prin inducţie, transducţie sau conjugare şi poate să ia o cale ge-

Scanned with OKEN Scanner

netică: cromozomială sau extracromozomială (prin plasmide și episom). Ea se poate face și de la un gen de bacterii (ex. *E. coli*) și altul (*Salmonella*) (Bartmann, 1974).

Există și o „rezistență de împrumut" în cazul cînd o bacterie sensibilă la o substanță medicamentoasă (de ex. un streptococ sensibil la penicilină) rezistă totuși la aceasta, dacă substanța este inactivată de o altă bacterie convietuitoare (de ex. o bacterie care fabrică penicilinază).

Rezistența „prin mecanism enzimatic" (de ex. de tip penicilinază) este pusă la îndoială de unii autori (Hugo, Stratton, Berti ș.a.). Ea s-ar datori de fapt gradului de lipofilie al medicamentului, care îi permite sau nu acestuia să treacă prin peretele bacterian (lipofilie scăzută — grad scăzut de penetrație). Germenii sînt în acest caz sensibili dar apar de fapt rezistenți, pentru că substanța medicamentoasă nu pătrunde în celulă (Di Maria, 1973).

Rezistența „fenotipică", prin adaptare la mediu cu antibiotice și selecția germenilor rezistenți, este mai rară. Se cunosc și forme de „persistență bacteriană" (forme L fără membrană), care supraviețuiesc tratamentelor (de ex. cu penicilină) și refac flora anterioară (Mc Dermott, 1958).

Între sensibilitatea germenilor *in vitro* și cea în clinică nu există întotdeauna concordanță: fie că nu s-a izolat germenul real (în cauză), fie că există particularități farmacocinetice sau subdozări ale medicamentului respectiv, fie — în fine — că se produc „substituiri de germeni" (Erregerswechsel) sau există germeni persistenți (Bartmann, 1974). În acest caz criteriul clinic primează în orientarea tratamentului.

Se întîlnesc de asemenea forme de „rezistență încrucișată" — într-un sens (de ex. un germen rezistent la KM este și la SM, dar nu și invers) sau în ambele sensuri („rezistență paralelă", Bartmann, 1974).

„Falsele rezistențe" soldate cu eșecuri sînt de fapt defecțiuni în dozarea sau farmacocinetica substanței medicamentoase, germenii fiind sensibili dar neinfluențați de o concentrație inadecvată (Balș, 1976).

Spectrul antimicrobian al antibioticelor se modifică nu numai la un anumit bolnav în cursul tratamentului, ci și în general în natură, de la o perioadă la alta, ca o consecință a înmulțirii tulpinilor rezistente în dauna celor sensibile. De exemplu stafilococii de azi, din mediul extern infectant (respectiv din sputa bolnavilor), au devenit în peste 75% rezistenți la penicilină. În măsură mai mare sau mai mică toți germenii capătă cu timpul o rezistență crescută la antibioticele uzuale.

Din acest motiv, mai ales în condiții de monoterapie antibiotică, testarea corectă a sensibilității (ABG) în infecțiile netbc este mai utilă chiar decît în tuberculoză, unde tratamentele asociate acoperă ușor o eventuală monorezistență.

În prezent *rezistența primară* a germenilor mai frecvent întîlniți în patologia pulmonară este destul de răspîndită. Cunoașterea ei ne dă posibilitatea unei prime orientări asupra medicamentului indicat (sau neindicat) în cazuri concrete de infecție.

Într-un studiu recent, care ilustrează situația actuală în țările europene, *streptococii* hemolitici A și B apar de exemplu rezistenți la oxitetraciclină în 71%, la SM în 55,5%, la cloramfenicol în 32,6%, la penicilină în 27,5% și la eritromicină în 18,6%; la fel la lincomicină, cefalosporine. Sensibilitatea lor este deci destul de limitată (Grassi, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

Stafilococii sînt rezistenți la oxitetraciclină în 88,9%, la penicilină în 84,8%, la eritromicină în 73,4%, la cloramfenicol în 62,5%, la neomicină în 26,4% (Bystrik, 1974). Au deci o sensibilitate și mai limitată, ceva mai largă la lincomicină, cefalosporine, ș.a. Infecțiile cu *Stafilococcus aureus* sînt în relativ declin, cel puțin în țările nordice europene, fie din cauza unei modificări de virulență, fie ca rezultat al introducerii penicilinelor penicilinazo-rezistente. Apar însă stafilococi rezistenți și la meticilină (12—40%), deci cu „rezistență intrinsecă", nelegată de penicilinază (Grassi, 1976).

Pneumococii (Diplococcus pneumoniae) prezintă rezistență relativ redusă (0—10%) la penicilina G, ampicilină, cefalosporine ș.a. Ei apar sensibili în 100% din cazuri la septrin și în marea majoritate a cazurilor (peste 90%) la RMP, eritromicină, cefalosporine, lincomicină; mai puțin la tetraciclină (63%), oxacilină (42,2%), SM (28,3%), KM (21,7%). Există însă și pneumococi rezistenți la aceste medicamente.

H. influenzae este rezistent 90—100% la penicilina G, 0—10% la cefalosporine, tetracicline, 50—60% la cotrimoxazol, eritromicină etc. (Bartmann, 1974). Apar și forme rezistente la ampicilină (0—20%). Sînt în schimb sensibili 100% la cloramfenicol (Bergman, 1979).

Klebsiella pneumoniae este rezistentă 90% la ampicilină, 75—90% la carbencilină, 30—40% la cefalosporine și cloramfenicol, la tetracicline (pînă la 60%), 25—30% la cotrimoxazol, mai puțin (5—10%) la gentamicină etc. Este sensibilă în schimb la sisomicină, amikacină, KM ș.a.

Pseudomonas aeruginosa este rezistentă 100% la ampicilină, cefalosporine, 85—95% la cloramfenicol, 60—80% la tetracicline, 5—60% la cotrimoxazol, 20—30% la carbenicilină, 5—10% la gentamicină, sub 5% la polimixine, amikacină, sisomicină, glutamicină plus carbenicilină etc.

Proteus mirabilis, E. coli ș.a. sînt și ei rezistenți în proporții variabile 10—100% la medicamentele menționate. *E coli* este mai sensibilă (sub 5% rezistență) la gentamicină și la polimixină; *Proteus* (indol negativ) la ampicilină, carbenicilină, gentamicină, KM, cotrimoxazol, dar rezistenți la tetraciclină și polimixină; *Proteus* (indol pozitiv) rezistenți la ampicilină, cefalosporine, SM, ușor sensibili la tetraciclină, gentamicină, KM, carbenicilină.

După datele laboratorului de microbiologie al Institutului Cantacuzino (spitalul V. Babeș), stafilococul aureu apare rezistent în 94% la penicilină în 85% la ampicilină, în 53% la tetraciclină, în proporții mai reduse la alte medicamente. Sensibilitatea este păstrată în special la cefalorin, lincomicină, cotrimoxazol, gentamicină. Streptococii sînt rezistenți la cotrimoxazol, kanamicină, tetraciclină, streptomicină (între 70—95%), dar sensibili la penicilină, ampicilină, cefalorin, lincomicină. *Haemophilus* este rezistent (în 38,8%) la cotrimoxazol și în 17,6% la ampicilină, dar în general sensibil în 80—90% la penicilină, gentamicină, tetraciclină ș.a. *Pseudomonas* apare rezistent la principalele antibiotice în proporție de peste 80%, mai puțin la gentamicină (în 34,5%) și cu sensibilitate totală la colistin. *Klebsiella* este rezistentă (în peste 80%) la amplicilină, carbenicilină, între 40—60% la streptomicină, cloramfenicol, tetraciclină, mai puțin rezistenta la gentamicină (în 15,1%) dar cu sensibilitate totală numai la colistin. Datele includ și alți germeni care ne interesează mai puțin în pneumologie.

După datele laboratorului nostru (Viorica Bogdănescu, 1980) referitoare la flora din BPOC și bronșita cronică neobstructivă, cu valoare orientativă mai importantă pentru situația de la noi, *H. influenzae* apare rezistent în 98,3% la oxacilină; în 8,6% (plus 81% sensibilitate moderată)

Scanned with OKEN Scanner

la KM; în 12,3% la tetraciclină; în 5,2% (plus 60% sensibilitate moderată) la eritromicină; în 3,4% (plus 57% sensibilitate moderată) la RFM, dar sensibili în peste 96% la septrin și cloramfenicol și în 93% la ampicilină. Înseamnă că aceste ultime medicamente pot să fie folosite încă în mod eficient.

În esență, în alegerea medicamentului optim, pînă la rezultatul ABG sau în lipsa acesteia, ne putem orienta atît după spectrul sau profilul de rezistență a populației bacteriene din teritoriu (eco-bacteriogramă), cît și după datele anamnestice, simptomatologie, călătorii eventuale în țări cu floră exotică, stagii în spital (flora de spital), alte infecții cunoscute în organism etc. La nevoie medicamentul eficace se poate găsi și prin tatonare, *ex juvantibus,* dar această rezolvare empirică nu este recomandabilă decît în lipsa altor posibilități. Terapia orientată după natura germenilor puși în evidență ar fi o terapie „țintită etiologic", cea orientată după profilul germenilor din teritoriu — o terapie „țintită ecologic".

Trebuie ținut seama însă că configurația florei bacteriene din teritoriu a suferit și suferă și ea modificări în timp. De exemplu, altădată, în mediul european în general, veneau în considerație mai mult streptococii, pneumococii, stafilococii; în prezent sînt mai frecvenți gramnegativii *E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas* ș.a. (Spitzy, 1978). Infecțiile cu acești germeni au crescut în ultimii 30 ani de la 10—12% din totalul infecțiilor respiratorii bacteriene la peste 50%, probabil ca urmare a folosirii antibioticelor cu spectru larg, a medicației antidepresive și antiblastice, a unor deficite imunologice, utilizării mai largi a tehnicilor inhalatorii, a canulelor persistente etc. (Grassi, 1976).

Acest fenomen a fost semnalat și la noi. De exemplu, în comparație cu 1963—1964, în 1973—74 s-a constatat o scădere a frecvenței pneumoniilor și în general a infecțiilor cu pneumococi și o intensificare a infecțiilor cu *Klebsiella.* Fenomenul s-a accentuat în ultimii ani. Flora actuală își menține în general sensibilitatea la penicilină, dar a devenit mai rezistentă la cloramfenicol, tetraciclină, neomicină (Fekete, 1977).

Avînd o sensibilitate mai puțin cunoscută ea necesită în mod special testări prin antibiogramă.

Tot în legătură cu alegerea preparatului menționăm în fine că, în cazul unor preparate cu eficacitate egală, se dă prioritate celor cu cost mai redus și de proveniență indigenă, din motive ușor de înțeles.

Aspecte farmacocinetice. Alegerea medicației și dozelor adecvate presupune și o cunoaștere — fie sumară — a unor detalii farmacocinetice de bază. În general, ca un antibiotic să fie eficace trebuie să se obțină în sînge o concentrație cu un coeficient de depășire de 4—8 ori mai mare decît concentrația minimă inhibitorie *in vitro* (CMI) și decît cea minimă bactericidă (CMB). Se vorbește și de „nivelul de eficiență inhibitorie" (NEI) al medicamentului, sau de „eficiență bactericidă" (NEB) calculat din concentrația maximă activă a medicamentului supra CMI (Balș, 1976). Concentrația minimă inhibitorie *in vitro* nu corespunde întotdeauna cu CMI *in vivo.* Concentrația locală activă (în peretele sau mucoasa bronșică, intralezional, interstițial etc.) — în sens de biodisponibilitate — este greu de determinat. Ea apare în general mai scăzută (cu 20—40%) decît concentrația serică, de aceea dozele trebuie să fie suficient de mari; depinde de liposolubilitatea medicamentului, ca și de repartiția lui în organism în așa-zisa „fracțiune activă" (din țesuturi) și „fracțiuni inactive" (fixate pe proteine, metabolizate, eliminate în urină etc.) (Crofton, 1970).

Scanned with OKEN Scanner

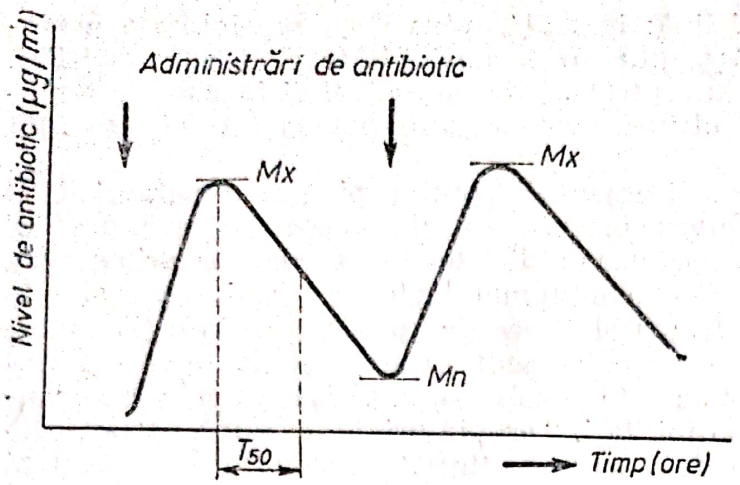


Fig. 1.1. Oscilațiile nivelurilor de antibiotic, în cursul unui tratament cu administrări repetate; niveluri maxime, niveluri minime și timpul de înjumătățire (T_{50}) (Balș, 1976).

Spre deosebire de tuberculostatice, care se dau într-o singură priză și realizează un vîrf de concentrație sanguină urmat de o scădere lentă, care menține substanța medicamentoasă deasupra CMI pînă la 24 ore, antibioticele netbc, date în prize repetate, și avînd un T_{50} mai rapid, dau de obicei curbe oscilante între o concentrație maximă și minimă inhibitorie (fig. 1.1). Concentrația în sînge nu trebuie să scadă însă sub nivelul minim inhibitor și nici să crească peste nivelul maxim bine tolerat (sau să ajungă la efecte inverse — efectul Eagle — ca în cazul penicilinei). Respectarea unei anumite margini de concentrație în plus față de CMI este menită să acopere eventualele variante individuale, dar ea nu trebuie exagerată.

Mai trebuie reținut că diferența (gradientul) între CMI din sînge și concentrația la nivelul leziunilor pulmonare nu este întotdeauna într-un raport constant, ea depinzînd de o serie de factori care intervin pe parcurs. De exemplu, în faza *acută* inflamatorie a pneumopatiilor, permeabilitatea capilarelor fiind mai mare (May, 1968), trecerea antibioticului din sînge în secrețiile bronșice se face mai activ, concentrația locală este mai ridicată; în consecință și rezultatele sînt mai bune. În faza *cronică*, permeabilitatea capilară reducîndu-se, trecerea este mai lentă și concentrația locală scade; rezultatele sînt și ele mai slabe. Acest fenomen depinde și de medicamentul ca atare: el a fost demonstrat de ex. pentru ampicilină, cefalexină, amoxicilină, oleandomicină ș.a., nu însă și pentru gentamicină, spiramicină, clindomicină ș.a. (Bergogne, 1978).

Concentrația locală ține și de penetranța medicamentelor. Unele preparate ca *doxiciclina* (vibramicina), care pătrund și intracelular, realizează local concentrații de 80—150% față de cele serice; altele ca penicilina, cefalosporina, care difuzează doar extracelular, ating mai puțin, uneori numai 20%; altele, în fine, se împart și intra- și extracelular realizînd concentrații apropiate celor din ser.

Concentrațiile în lichidul pleural se apropie de cele din sînge (mai ales pentru meticilină, tetraciclină, aminoglicozide, lincomicină) (Balș, 1976).

Conduita terapeutică. În principiu, tratamentul antiinfecțios în pneumopatiile și bronhopatiile cronice infecțioase și supurative se face cu preparate *bactericide*, de înaltă eficacitate; practic se începe cu o doză mai mare, *de atac* sau de încărcare (una sau mai multe prize) și se continuă, după înregistrarea unei ameliorări nete (scăderea febrei, a expectorației), cu doze de întreținere, fără a scădea concentrația serică sub nivelul util antimicrobian.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele de încărcare variază pentru majoritatea antibioticelor între 1—4 g (24 ore); sub 1 g unele tetracicline (doxiciclina ș.a.), gentamicina, rifampicina; peste 5 g (24 ore) — penicilina, cefalosporinele. La copil se calculează: 10% la nou-născut, 25% la 1 an, 50% la 7 ani, 100% peste 14—16 ani — din doza adultului (Balș, 1976).

Doza de întreținere trebuie să mențină un nivel seric cvasiconstant eficient, de la caz la caz. Doza totală este variabilă, dar ea trebuie să fie suficient de mare pentru a asigura vindecarea.

Numărul prizelor în 24 ore depinde de T_{50} al medicamentului respectiv: penicilina se dă mai frecvent (la 4 ore); tetraciclina mai rar (la 6 ore); cotrimoxazolul la 12—24 ore. În caz de insuficiență renală se mărește intervalul dintre prize pentru a evita fenomenul de acumulare toxică.

În faza acută, gravă, se preferă administrarea *i.v.* sau *i.m.;* în rest — administrarea *per orală*. Unii recomandă perfuzii continue de lungă durată, alții perfuzii scurte (30′) repetate (la 6—8 ore). Importantă este menținerea unei concentrații cu un coeficient de depășire util pe toată durata tratamentului. Aerosolii nu sînt indicați decît în cazuri speciale (polimixina B pentru piocianic). În empieme se preferă administrarea locală.

Durata tratamentului antiinfecțios se adaptează în funcție de rezultatul obținut. În general, în infecțiile pulmonare *acute* nu este nevoie de tratamente prelungite, fiind suficiente 7—14 zile, pînă la 3—4 zile după dispariția febrei. În infecțiile stafilococice — ceva mai mult (încă 2—3 săptămîni). În supurațiile pulmonare *acute* durata medie a tratamentului este de 4—6 săptămîni. În infecțiile *cronice* cu pusee acute (de exemplu în BPOC) se tratează stările de puseu acut, concomitent cu tratamentul bronhosecretolitic și dezinflamator (corticoterapie), chimioterapia putîndu-se extinde pe o durată mai lungă (6—8 săptămîni). Antibioticele se reiau la un nou puseu. Unii recomandă și tratamente continue, pe lungă durată (1—2 ani), dar acestea nu sînt nici suficient justificate, nici fezabile. Oportunitatea unor tratamente prelungite (8 săptămîni) trebuie avută în vedere și în alte cazuri de infecții cronice, recidivante.

Unde este posibil, este și de dorit să se asigure o *administrare strict supravegheată* a medicației (ca și în tuberculoză). În caz de ineficacitate, se poate controla nivelul sanguin și, dacă este subliminal, se crește doza și se scurtează intervalul între doze; dacă concentrația sanguină este în limite utile, dar totuși ineficace, se schimbă preparatul.

În cazurile care nu cedează nici la o terapie prelungită (sau corectată), înseamnă că s-au produs suprainfecții (cu stafilococi, piocianic etc.), ori că există o rezistență la medicamentele aplicate. După investigațiile necesare (controlul florei, ABG) se ajustează tratamentul la noua situație și se continuă pînă la rezolvare.

În tratamentul infecțiilor din BPOC, dilatațiile bronșice, cancerul pulmonar, diverse alte supurații, delimitarea unor regimuri chimioterapice *standardizate,* ca în tuberculoză, este mai greu de realizat, din cauza situațiilor diferite de la un bolnav la altul. Medicația trebuie individualizată, ținînd cont de principiile enunțate la început. Rezultatele sînt destul de inconstante, fiind dependente de numeroși factori.

Bolnavii trebuie urmăriți un timp și după vindecare, pentru a aprecia soliditatea rezultatului.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea antibioticelor. Contrar principiului asocierii antibioticelor din tuberculoza pulmonară, în terapia infecțiilor pulmonare netbc s-a susținut mai degrabă principiul *monoterapiei,* adică al unei terapii „țintite etiologic", cu medicamentul cel mai indicat în acest scop. Această atitudine a fost influențată și de incompatibilitățile frecvente dintre antibioticele curent utilizate. Sînt însă și autori care consideră că *terapia asociată* este perfect justificată, atît de nevoia de prevenire a rezistențelor (ca și în tuberculoză), cît și pentru a face față, printr-o acțiune sinergică, unei flore mixte mai greu de influențat sau unor asocieri microbiene necesitînd medicamente cu mecanisme diferite de acțiune (Simpoz. chimioterapie în BPOC, Porto Conte, 1972). Practic, trebuie găsit drumul de mijloc, fără a condamna *de plano* chimioterapia asociată, acolo unde ea poate să dea rezultate superioare monoterapiei, dar și fără a abuza de ea acolo unde este inutilă.

Incompatibilitățile și antagonismele dintre diversele medicamente trebuie evident cunoscute și respectate (Dobrescu, 1979).

Există preparate care au o acțiune *antagonistă* între ele: de exemplu penicilinele (bactericide) sînt antagoniste și nu se asociază cu tetraciclinele (bacteriostatice), care inhibă multiplicarea germenilor (condiție necesară acțiunii penicilinei), nici cu cloramfenicolul (de asemenea bacteriostatic), care inhibă sinteza enzimelor asupra cărora acționează penicilina. Ele nu se asociază nici cu SM, rifampicina, pristinamicina sau cu polipeptidele ciclice (polimixina B, colistina). Aceleași antagonisme prezintă și cefalosporinele. Ampicilina este antagonistă cu carbenicilina deci nu se asociază între ele. Nu se asociază nici meticilina cu KM, pentru că se inactivează una pe cealaltă.

Este contraindicată și asocierea unor medicamente din aceeași familie, de exemplu: SM cu KM sau cu gentamicină, sau cu polimixina B — deoarece își sumează efectele ototoxice și nefrotoxice. Aceeași contraindicație există pentru medicamentele cu efect cumulativ hepatotoxic, de exemplu tetraciclina cu fenilbutazona (sau PAS). Nu se asociază nici două antibiotice cu spectru larg (ampicilina cu cloramfenicol, sau cu tetraciclina, sau acestea din urmă cu oleandomicina sau sigmamicina), asocierea fiind inutilă și cu risc de disbacterioză gravă. De asemenea, nu se asociază medicamente cu rezistență paralelă sau încrucișată între ele.

Există, în fine, incompatibilități și între antibiotice și alte tipuri de medicații, de exemplu: între hemisuccinatul de hidrocortizon și kanamicină, gentamicină, tetraciclină, cloramfenicol, meticilină; între glucoza 5% și ampicilină; între cefalosporine și furosemid sau fenilbutazonă (crește nefrotoxicitatea); între tetraciclină și barbiturice (crește hepatotoxicitatea) etc. Asocierea cefalosporinelor, cloramfenicolului, eritromicinei, gentamicinei, KM, penicilinei G, tetraciclinei, oxacilinei cu vitamine din complexul B le scade eficacitatea. Eritromicina, KM, gentamicina, polimixina, tetraciclina (clorhidrat) au o incompatibilitate chimică cu heparina și nu se administrează împreună.

Asocieri de antibiotice sînt *indicate* numai în situații speciale și se fac după anumite reguli, cu medicamente care au o acțiune sinergică (cu efect mai mare decît suma efectelor medicamentelor asociate), sau adițională (cu efect egal cu suma efectelor medicamentelor respective).

Scanned with OKEN Scanner

Asemenea indicații există:

1) *în infecții mixte* cu floră grampozitivă și gramnegativă (de exemplu: penicilina cu colistina), sau în asociere: microbiene și fungice (exemplu: bactericid și fungicid);

2) *în infecții cu germeni sensibili la medicamente diferite* (în unele bronșite cronice);

3) în cazul unde este necesar *un efect sinergic,* adică o potențare a efectului unui medicament cu ajutorul altuia. Se dă ca exemplu asocierea penicilinei (sau ampicilinei) cu streptomicina: penicilina crește permeabilitatea membranei, permițînd SM să blocheze sinteza proteinelor (Lorian, 1966). Dacă în 7 zile nu se obțin rezultate, continuarea acestei asociații nu mai este însă indicată (Angelescu, 1976). Alte exemple: trimetoprim și sulfametoxazol (cotrimoxazol, septrin); sau streptomicină și cloramfenicol în infecțiile cu *Klebsiella pneumoniae;* sau tetraciclina cu cloramfenicol, ori cu macrolide sau cu RMP; sau cefalosporinele cu un aminoglicozid;

4) în stafilocociile rezistente la penicilină;

5) în unele infecții (pneumonii) bacteriene grave cu agenți necunoscuți de la început (pentru acoperirea bacteriologică), de exemplu: ampicilină plus meticilină (sau gentamicină); sau ampicilină cu oxacilină; sau tetraciclină cu SM (infecțiile cu *Klebsiella pneumoniae)* sau carbenicilina cu gentamicină în infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* (Grassi, 1976); sau polimixina cu sulfonamidă în infecții cu proteus (M. Ellorhaoui, 1978);

6) pentru prevenirea micozelor post-chimioterapice (exemplu: tetraciclina plus stamicina), ș.a.

Fiecare antibiotic se administrează separat, în dozele utile. Administrarea în paralel este preferabilă celei secvențiale (unul după terminarea celuilalt). O condiție prealabilă este ca germenul să fie sensibil la ambele medicamente asociate, sau, dacă sînt mai mulți germeni, fiecare să fie sensibil cel puțin la unul din medicamente. Sînt posibile și alte noi asociații cu efect sinergic, în funcție de flora existentă. Mai recent s-au obținut de exemplu, efecte bune prin asocierea de betalactamine între ele: ampicilina cu izoxazolilpenicilină care inhibă acțiunea inactivatoare a betalactamazei.

Din punctul de vedere al posibilităților de asociere între ele, Balș (1976) distinge 4 categorii de antibiotice:

I. Bactericide numai în faza de multiplicare bacteriană: penicilina G și V, oxacilina, ampicilina, carbenicilina, cefalosporinele.

II. Bactericide de tipul oligozaharidelor sau aminoglucozidelor, SM, KM, gentamicina și bactericide polipeptidice (polimixina, colistina).

III. Bacteriostatice de tip macrolide, tetracicline, cloramfenicol, RMP, lincomicina ș.a.

IV. Bacteriostatice de tip sulfamide.

Se pot asocia între ele antibioticele din cat. I sau cele din cat. II (cu excepția polipeptidelor), cu acțiune aditivă sau sinergică.

Nu se pot asocia între ele cele din categoria a II-a (au acțiune toxică); de regulă nici cele din categoria a III-a. De asemenea nu se asociază cele din categoria I cu cele din categoria a III-a și a IV-a (antagoniste), acțiunea medicamentului bacteriostatic scăzînd, cum am văzut, acțiunea medicamentului bactericid. Dacă este vorba de un bactericid

Scanned with OKEN Scanner

forte (de exemplu: polimixina B și E) antagonismul nu mai apare, dar acestea sînt excepții.

Relațiile medicament-macroorganism. Amintim (fără a dezvolta) și faptul că eficacitatea medicamentelor nu depinde numai de valoarea lor bactericidă intrinsecă, ci și de relațiile între medicație și macroorganism (în cadrul relațiilor triunghiulare complexe medicament-macro-microorganism).

Reacția imună a *macroorganismului* joacă un rol important în învingerea infecției. Ea depinde de „dispoziția constituțională" la infecții sau de integritatea aparatului imun; de gradul de imunizare sau de sensibilizare față de germenii în cauză; de tipul de leziune și de capacitatea defensiv-reparativă a țesuturilor. Unele antibiotice acționează în sensul mecanismelor imune ale organismului. Altele pot să inhibe formarea de anticorpi, favorizînd recidivele ulterioare.

ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE DE SINTEZĂ DE UZ CURENT. CLASIFICAREA LOR

În infecțiile respiratorii nu se folosesc toate antibioticele existente, care trec — cum am spus — de mai multe sute. Cunoașterea celor folosite în pneumologie a devenit o obligație pentru orice pneumoftiziolog.

Relatăm, cu titlu informativ, cîteva *clasificări* mai importante (și mai cunoscute la noi), care ne dau posibilitatea să sistematizăm, după caracteristicile lor principale, preparatele de uz pneumologic. Acestea au denumiri diverse dar de preferință se utilizează denumirea comună internațională (D.C.I. recomandată de OMS). Unele denumiri comerciale sînt atît de cunoscute încît au căpătat, și ele, drept de utilizare în practica clinică și chiar în lucrările științifice.

O primă clasificare, după *mecanismul de acțiune,* prezintă un interes practic și fundamental în același timp. În baza ei se disting cinci categorii de preparate (Pattaky, 1975; Angelescu, 1976).

1) Antibiotice care *se opun sintezei peretelui celular:*

a — bacitracina
— cicloserina — inhibă sinteza intracitoplasmatică a hidraților de carbon caracteristici (prima etapă)

b — vancomicina (ristocetina) — inhibă polimerizarea liniară a hidraților de carbon (a 2-a etapă a sintezei peretelui bacterian)

c — penicilina și toți derivații ei semisintetici;
— cefalosporinele — inhibă formarea peretelui bacterian rigid propriu-zis (a 3-a etapă a procesului).

2) Antibiotice care acționează *asupra membranelor citoplasmice* (detersive):

— grupul de tip polimixină (solistine) — se inseră între straturile proteice ale membranei citoplasmatice alterîndu-i funcțiile;
— aminoglucozidele;
— novobiocina;
— antifungicele (nistatin, amfotericin B).

3) Antibiotice cu acțiune *inhibitoare asupra sintezei proteice* (la nivelul ribozomilor) sau asupra mecanismelor de replică:

— streptomicina (neomicina, kanamicina) — prin translația greșită a codului ARN care duce la incorporarea în lanțul polipeptidic a unui aminoacid „neprogramat", deranjînd întreg metabolismul bacterian;

Scanned with OKEN Scanner

— cloramfenicol (thiamphenicolul);
— derivaţii tetraciclinei;
— eritromicina;
— oleandomicina;
— gentamicina;
— pristinamicina.

4) Antibiotice şi chimioterapice cu acţiune de *inhibare a sintezei acizilor nucleici* sau metabolismului intermediar:
— sulfamidele;
— griseofulvina (asupra ARN);
— antitbc (INH, EMB, RMP) active asupra ARN (RMP blochează ARN-polimeraza);
— novobiocina;
— ac.nalidixic (asupra ADN).

5) Antibiotice cu *acţiune competitivă* prin substituire de metaboliţi analogi:
— sulfamidele: se substituie ac.paraaminobenzoic;
— trimetoprim: inhibă dihidrofolatraductaza (transformînd dihidrofolatul în tetrahidrofolat);
— cotrimoxazol (septrin);
— PAS.

Ca o *clasificare de uz practic,* bazată pe criteriul calităţilor şi indicaţiilor antimicrobiene ale antibioticelor, citǎm gruparea propusă de M. Balş (1976) şi anume:

I. *În infecţiile bacteriene sistemice*

A. Substanţe *bacteriostatice cu spectru larg,* tip sulfamide, cloramfenicol, tetracicline—utilizabile în infecţiile cu bacili grampozitivi, gramnegativi, coci etc. (în lipsa investigaţiilor bacteriologice).

B. Substanţe bactericide *de largă utilizare* — tip peniciline, cefalosporine, oligozaharide şi aminoglucozide.

C. Substanţe *cu spectru limitat:*

(a) predominant active pentru coci grampozitivi şi neisserii: macrolide (eritromicina, oleandomicina) şi false macrolide (pristinamicina, rifamicina), novobiocina, antistafilococice de excepţie (bacitracina), antineisseriene.

b) predominant active asupra bacililor gramnegativi: polimixina, colistina, cicloserina.

(c) antituberculoase.

II. *În infecţiile bacteriene locale* sau localizate.

III. *În infecţiile fungice* — antifungicele

IV. *În infecţiile virale* — substanţe antivirale.

V. *În infecţiile parazitare* — chimioterapice antiparazitare.

O clasificare mai elaborată, pe *criterii complexe* (structură, spectru, acţiune predominantă sau electivă), redată mai jos, cu preparatele care interesează pneumonologia, este folosită de Angelescu (1976). Ea include următoarele (XI) familii, cu numeroase subfamilii de antibiotice:

I. *Betalactamine* (bactericide)
  A. Peniciline:
    1. Biosintetice (naturale): penicilina G, penicilina V.
    2. Semisintetice: ampicilina, carbenicilina etc.
  B. Cefalosporine — parenterale (cefalotin etc.) şi per orale.

Scanned with OKEN Scanner

II. *Alte antibiotice* cu spectru de tip penicilinic
A. Macrolide: eritromicina, oleandomicina ș.a.
B. Lincomicine
C. Sinergistine (peptolide): pristinamicina
D. Rifampicina
E. Altele.
III. *Oligozaharide*. Streptomicina
IV. Alte antibiotice cu spectru de *tip streptomicinic*
A. Aminoglucozide: kanamicina, gentamicina ș.a.
B. Polipeptide ciclice: polimixina B, colimicina.
V. *Antibiotice cu spectru larg*
A. Tetracicline:
1. acute orale — tetraciclina
2. acute parenterale — rolitetraciclina
3. preparate-semidepozit: metaciclina (rondomicina)
4. preparate-depozit: doxiciclina (vibramycina)
B. Cloramfenicolul.

VI. *Sulfamide* — cu acțiune generală (sulfatiazol) sau predilect urinară (sulfametina), intestinală (salazopyrina); pe micobacterii (sulfone): cu acțiune locală (homosulfamide).

VII. *Nitrofurani*

VIII. *Chimioterapice urinare* (negram, septrin, nitrofurantoin ș.a.).

IX. *Tuberculostatice* (antituberculoase) majore, de rezervă.

X. *Antifungice:* stamicina, amphotericina B etc.

XI. *Antivirale* — amantadina și rimantadina (protecție 50% în gripă), interferonul, ș.a.

În *clasificarea de uz clinic* adoptată de M. Voiculescu — în care medicamentele sînt grupate după asemănarea caracterelor chimice, antimicrobiene, farmacologice, de rezistență etc., și care se potrivește mai bine cu cerințele serviciilor de pneumologie — se distinge un număr limitat de „familii" de antibiotice și preparate înrudite cu ele (în care regăsim și grupările importante din celelalte clasificări) și anume:

I. Sulfamidele,
II. Penicilinele și cefalosporinele,
III. Oligozaharidele cu subfamilia streptomicinelor,
IV. Macrolidele,
V. Tetraciclinele,
VI. Cloramfenicolul și derivații lui,
VII. Antifungicele.

În infecțiile respiratorii se folosesc preparate din toate aceste familii; vom reține dintre ele numai pe cele care ne interesează în practica pneumologică curentă (vezi capitolul următor).

BIBLIOGRAFIE

1. Anastasatu C., *Mecanismele de apărare bronhopulmonare. I. Clearance-ul bronșic, II. Clearance-ul alveolar*, În „Pneumoftiziologia Clinică", p. 7—43, Edit. didact. și pedag., București, 1978.

Scanned with OKEN Scanner

2. Angelescu M., *Folosirea rațională a antibioticelor*, Edit. med., București, 1976.
3. Balș M., *Terapia infecției*, Ed. a II-a. Edit. med., București, 1976.
4. Bartmann K., *Antimikrobielle Chemotherapie*, Springer Verlag, 1974.
5. Bercea O., Cristea M., Galbenu P., Marcian Sanda, Daniello I., Dinulescu Elena, Stoicescu P., Țăranu Corina, Sega Paula, *Criterii citologice biochimice și histochimice de evaluare a purulenței sputei în infecțiile bronșice. Implicații diagnostice și terapeutice*, Ses. șt. Inst. Ftiziol. București, 1977.
6. Bergman Alice, G. Hertz, Constance S., *Antimicrobial Resistance of Haemophilus Species în Patients with Chronic Bronchitis*, Amer. Rev. resp. Dis., 120, 6, 1382—1384, 1979.
7. Bergogne-Berezin F., Morel C., Benard Y., Berthelot G., *Étude de deux critères d'inflammation bronchique et de leurs correlations avec la penetration des antibiotiques dans les secretions bronchiques*, Rev. franç. Mal. Resp., 6, 5, 507—514, 1978.
8. Bogdănescu Viorica, Diaconescu Cornelia, Mergenstern H., Vlădescu Daniela, Martinaș Olga, Iacob Lidia și colab., *Studiul frecvenței și caracterelor florei bacteriene în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) la populația din cîteva teritorii*, Probl. tbc, XVI, 257—310, 1980.
9. Bürgi H., Wiesmann U., Richterich R., Regli J., Medici T., *New abjective criteria for inflammation in bronchial secretions*, Brit. Med. J. 2, 654—660, 1968.
10. Bystryk B., Szatko H., Szaro A., Szul-Stopyra H., *Non-specific bacterial flora in respiratory diseases assessed on the basis of the material from in-patients of tuberculosis and respiratory diseases hospitals in Wroclaw and Oborniki Slaskie*, Gruzlica, 42, 10, 955—958, 1974.
11. Cicero, R. S., *Variations saisonnières des agents bactériens des infections pulmonaires*, Bull. UICT 1976, 51, 1, 2, 669—670.
12. Crofton J., *Some Principles in the Chemotherapy of Bacterial Infections*, Brit. Med. J. 2, 5650, 137—141, 1969.
13. Crofton J., *The Chemotherapy of Bacterial Respiratory Infections*, Amer. Rev. resp. Dis., 101, 6, 841—855, 1970.
14. Di Maria G., *Recenti progressi della terapia chemoantibiotica nelle broncopneumopatie infettive non tubercolari*, XXI Congr. Naz. Tis. Mal. Polm. Soc., Porto-Conte, Alghero 25—28 sept. 1972. Lotta contro la tbc e mal polm. soc., 43, 4, 597—629, 1973.
15. Dobrescu D., *Asocierea medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice*, Edit. med., București, 1971.
16. Ellorhaoui M., *Asociații de antibiotice*, Therap. Jung., 1, 3—11, 1978.
17. Fekete T., Pop Alina, Puriș Mariana, *Modificările în timp ale florei microbiene în infecțiile bronhopulmonare*, *Pneumoftiziol.*, 26, 1, 49—54, 1977.
18. Grassi C., *Terapia medico elettiva delle polmoniti batteriche*, Lotta contre tbc e Mal. Polm. Soc., 46, 4, 443—445, 1976.
19. Lorian V., *Antibiotics and chemotherapeutic agents in clinical and laboratory practice*, Ch. C. Thomas, SUA, 1966.
20. May J. R., *The Chemotherapy of Chronic Bronchitis and Allied Desorders*, London, Engl. Universities Press, 1968.
21. Mc Dermott, *Microbial Persistance*, Journ. Biol. Med., 30, 257, 1958.

Scanned with OKEN Scanner

22. Sivkov I. I., V. I. Alexa, *Nekatorie aspecti sovremenik predstavleniia i patogheneze, klinike, orlojneniah i lecenii hroniceskih nespetificeskih pnevmonii*, Probl. Tuberc. 11, 35—42, 1978.
23. Spitzy K. H., *Lungenkrankheiten*, Vol. I., G. Tieme-Verlag, cap. 3, 2, Leipzig, 1978.
24. Voiculescu M., *Boli infecțioase*, Ed. med, București, 1968.

PRINCIPALELE ANTIBIOTICE. APLICAREA LOR ÎN PNEUMOLOGIE

Urmînd clasificarea clinică adoptată de M. Voiculescu (expusă la sfîrșitul capitolului precedent) vom analiza succint principalele antibiotice care își găsesc mai frecvent — sau mai rar —, o utilizare în terapia infecțiilor respiratorii predominant cronice din serviciile clinice și ambulatorii de pneumologie.

I. *Sulfamidele*

Sînt substanțe cu acțiune bacteriostatică, prin antagonizarea acidului paraaminobenzoic și a acidului folic. Aplicarea lor în infecțiile pulmonare este destul de restrînsă (cu unele excepții). Toleranța este mediocră. Administrarea se face per os. Nivelul sanguin activ se situează între 3—16 mg/100 ml (30—160 μg/ml). Prezintă între ele rezistență încrucișată.

Sînt de reținut preparatele:

— sulfadiazina, 7—5 g la zi (în infecții generale);

— sulfametoxidiazina (Sulfametin, Dulana, Bayrena, 1,5—0,5 g/zi;

— trimetoprim — 4 comprimate la zi;

— *cotrimoxazolul* (Septrin, Bactrim, Biseptol, Ensaprim, Sumetrolime) este cel mai important dintre ele, fiind deosebit de activ asupra majorității germenilor din infecțiile respiratorii. Este un preparat combinat care conține *trimetoprim* 80 mg, plus *sulfametoxazol* (SMZ) 400 mg pe tabletă (1 : 5). Această asociație lărgește spectrul și transformă acțiunea SMZ din bacteriostatică în bactericidă — pentru germenii gramnegativi (CMB = 1—3 × CMI).

Se dau 2 × 1 (2) tablete la 12 ore interval (1—2 g zilnic) în primele 7—10 zile, apoi cîte 1—2 tablete la 12 ore peste 14—30 zile. Se poate da și în injecții, în sol. 5 ml propilenglicol 40% diluată în 125 ml glucoză 5—10% sau sol. fiziologică, 2—6 fiole în 24 ore, 3 zile pînă la 7—8 zile. Idem — în perfuzii i.v. (Debelic, 1974). La copii — doze de 3—5 ori mai mici (10—30 mg/kg).

Reacțiile adverse (hematotoxice) sînt limitate (4%). Dau și alergii încrucișate.

Este activ în infecțiile cu stafilococi, streptococi, gonococi etc. dar și cu *H. influenzae*, pneumococi, *Proteus*, *Klebsiella* etc.; inactivă însă în *Pseudomonas aeruginosa* și enterococi, ca și în stafilococii producători de penicilinază.

Scanned with OKEN Scanner

Cu titlu de orientare asupra rezultatelor care se pot obține citām că în 30 cazuri de pneumopatii cronice cu stafilococi aurei (13), proteus (10), pneumococi (8), bacili enterici (5), *H. influenzae* (4), *Klebsiella pneumoniae* (3), s-au notat sterilizări complete la 19 bolnavi (63,3%), ameliorări la 7 (23,3%), nici un rezultat la 4 (13,3%) (Debelic, 1974). Alții dau rezultate și mai bune (cu Sumetrolime) — în 90% din cazuri (Czeri, 1975).

Cotrimoxazolul este folosit și la noi ca un preparat de mare eficacitate, după experiența noastră, cu rezultate bune. Trebuie testată sensibilitatea. Este contraindicat în sarcină, în insuficiența hepatică sau renală, în alergii la sulfamide, la nou-născuți și prematuri.

II. *Peniciline. Cefalosporine*

Sînt antibiotice de largă utilizare, cu acțiune bacteriostatică și bactericidă puternică, mai ales pe germeni grampozitivi și coci gramnegativi, pneumococi, streptococi β-hemolitici în stare de multiplicare; nu însă și pe anaerobi. Se absorb rapid. Acționează la nivelul peretelui bacterian. Sînt inactivate de penicilinază (beta-lactamază) și de unele amidaze. Sînt deseori antagoniste cu tetraciclinele, cloramfenicolul, rifampicina, polimixina (cu care nu se asociază). Se administrează i.v., i.m., per os. Nu au prag toxic, ceea ce permite administrarea în doze foarte mari. Pot să dea totuși reacții adverse de tip alergic, imediate sau mai tardive; în cazuri foarte rare chiar șoc anafilactic (vezi mai departe). Asocierea de probenecid întîrzie eliminarea (ridică pragul renal de eliminare), menținînd un nivel sanguin mai ridicat.

Dintre preparatele *biosintetice* (naturale), extrase din *penicillium notatum* sau *chrysogenum,* sînt de reținut:

Penicilina G (benzilpenicilina) sodică, i.v. 1—10 megaunități (milioane unități internaționale) în 24 ore, la 4—6 ore; i.m. 1—10 mega/24 ore (1 megaunitate=600 mg). Este bactericidă în infecții cu bacili grampozitivi (doze mari), cu coci grampozitivi (minus stafilococul), coci gramnegativi, în special cu streptococus pneumoniae, streptococcus pyogenes, staphylococcus aureus neproducător de penicilinază ș.a. În perfuzii lente i.v. se pot da 10—20 pînă la 100 megaunități în 24 ore, obținîndu-se concentrații serice de 500 u.i./ml. Există și preparate depozit (procainpenicilina G, benzatrin-benzilpenicilina). La insuficienții renali și circulatori trebuie ținut seama de aportul de apă, Na și K pe care îl implică perfuziile.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina) sau propicilina (semisintetică) 1—2—6 mega/24 ore, la 3—6 ore *oral* pe stomacul gol, cu aceleași indicații, în special micrococi, pneumococi, streptococi. Stafilococii sînt frecvent rezistenți (40%). Rezistența la penicilinele biosintetice implică uneori și o „rezistență paralelă" (încrucișată) la penicilinele semisintetice. Nu se dă pentru stafilococi care produc penicilinază. Toleranță bună. *Fenoticilina* este un preparat similar.

Dintre penicilinele *semisintetice* (așa-zise penicilinazo-rezistente) produse pe baza ac. β-aminopenicilanic (nucleul de bază al penicilinelor naturale), indicate în infecțiile cu stafilococi penicilino-rezistenți sau în germeni cu sensibilitate necunoscută, menționăm o primă grupă a *izoxazolil-penicilinelor* în care intră:

— meticilina (dimethoxifenilpenicilina) per os 4—6—10 g/24 ore (la 4—8 ore) (depășită)

Scanned with OKEN Scanner

— *oxacilina* (rezistopen), per os 2—3—6 g/24 ore (la 4—8 ore) indicată în special în stafilococii penicilinazoformatori (cea mai folosită);

— cloxacilina, per os 2—3—6 g/24 ore (la 6—8 ore);

— dicloxacilina, per os 1—2—4 g/24 ore (la 6—8 ore); are cea mai bună absorbție (de aceea este preferabilă celorlalte); nu se dă i.v. (pericol de tromboză);

— la fel flucloxacilină 1—2 g/24 ore.

O categorie aparte o constituie *penicilinele cu spectru larg* sau *aminopenicilinele:*

— *Ampicilina* (penbritin, binotal), alfa-amino-benzil penicilina, per os 1—6—10 g/24 ore (la 6—8 ore); i.v. ampicilină sodică 0,5—3 g. Este activă asupra *H. influenzae* și *S. pneumoniae.* În caz de *H. influenzae* rezistent la ampicilina, se dă tetraciclină (*nu* cloramfenicol);

— *Amoxicilina (amoxyl),* derivat de ampicilină, dă concentrații sanguine mai bune, de aceea este mai activă (experimental liza bacteriană este mai rapidă) decît aceasta. Are un spectru larg de acțiune și o resorbție rapidă (T_{50}=70′); pătrunde mai ușor prin mucoasele inflamate sau neinflamate și are o toleranță mai bună decît ampicilina (reacții cutanate 2%, tulburări digestive sub 2%). În infecțiile respiratorii se obțin 70—80% rezultate bune. Doza 0,50 g de 3—4 ori pe zi, per os. Experimentată și de noi, pe 57 cazuri cu BPOC, cu rezultate bune și foarte bune în 67%; dă remisiuni mai lungi decît ampicilina (Anastasatu, 1979).

— *Carbenicilina-Na* (pyopen, geopen) este o sare disodică a carboxilbenzil penicilinei. Se dă în inj. i.m. 30—40 g pe zi în 3—6 doze, de elecție în infecțiile cu piocianic *(Pseudomonas aeroginosa)* sau cu proteus indolpozitiv. Dă rezultate bune și în aerosoli. Rezistența se dezvoltă rapid. Se asociază cu gentamicină sau cu polimixină; în anaerobi se dă singură.

Preparatul mai nou *ticarcilina,* sare disodică a acidului 6-[2-carboxi--2-(tion-3-il)-acetamido] penicilanic, ar fi de 2—4 ori mai activă decît carbenicilina față de *Pseudomonas aeruginosa,* proteus, unii gramnegativi anaerobi (bacteroide), atît în infecțiile respiratorii cît și în cele cu alte localizări. Doza curentă 3—4 g/zi inj. i.m. (la copii 125—150 mg/kg i.v.). Toxicitate redusă. Acțiunea se potențează în asociere cu tobramicina (în administrări separate).

Penicilinele semisintetice dau în general mai multe reacții adverse decît cele biosintetice, de aceea trebuie date cu precauțiuni: să nu existe alergie la penicilină, să se controleze echilibrul electrolitic, tabloul sanguin, funcția renală, transaminazele.

Din familia cefalosporinelor, înrudite cu penicilinele (incluzînd ac. f-aminocefalosporanic), active în infecții cu stafilococi penicilino-rezistenți, streptococi, *Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Proteus mirabilis* (mai puțin în proteus vulgaris, enterococi) dar mai slabe decît penicilinele, sînt de notat (ca produse semisintetice):

— cefalotina (Keflin) i.v. 2—12 g la 4—6 ore, cea mai bine tolerată; indicată de elecție în infecții cu *Klebsiella;* reacții alergice 5%. Se dă și i.m.

— cephazolina (Kepzol) — 3×0,5 g pe zi i.v. lent (cu lidocain se dă și i.m.) cu absorbția mai bună și toxicitate mai redusă.

— cefradina și cefaloglicina per os, i.m. sau i.v. cu toxicitate renală redusă; și altele.

Scanned with OKEN Scanner

Se preferă în cazuri cu rezistență sau alergie la penicilină, infecții necunoscute, stafilococii, bolnavi uremici ș.a. (în asociere cu gentamicină). Sînt mai greu accesibile.

III. *Oligozaharide, aminoglicozide și preparate înrudite*

Sînt active asupra bacteriilor în stare de multiplicare, în aerobioză, extracelular; mai puțin active în mediu acid. Au o activitate selectivă față de germenii gramnegativi (CMI între 1 și 10 μg/ml). Doza terapeutică este apropiată de doza toxică. Nu se asociază între ele. Rezistența se instalează rapid (one step). Prezintă rezistență încrucișată numai între ele. Dau reacții adverse de tip neurotoxic, nefrotoxic, ototoxic.

Dintre *oligozaharide* sînt de reținut:

— streptomicinele pantotenat, sulfat ș.a. active (în afară de micobacterii) asupra germenilor grampozitivi, gramnegativi; 1 g/zi i.m.

Dintre *aminoglicozide:*

— kanamicina (nefrotoxică, ototoxică) activă (în afară de bK) în stafilococi, *Klebsiella, E. Coli;* 1 g i.m. Se dă și în aerosoli 250 mg/ml;

— neomicina — similară cu KM, dar mai toxică;

— gentamicina (Weinstein, 1963), preferabilă KM-ei, 3—4 mg/kg (240 mg pe zi) i.m. și i.v. 8—14 zile; indicată în infecții cu germeni penicilino-rezistenți, *Pseudomonas aeruginosa* (cu carbenicilin), *Klebsiella aerobacter, Proteus mirabilis, Haemophilus* ș.a. Dă mai rar fenomene de oto- și nefrotoxicitate; rezistența se instalează mai lent. Nu se asociază cu penicilana, cefalosporine, amfotericina B.

— tobramicina sulfat (gerneboin, orbacin), preparat similar (din grupul nebramicinelor), este mai bine tolerat și mai activ dar numai față de piocianic (Voiculescu); doza 2—4 mg/kg *pro die,* 7—10 zile (fiole a 40—80 mg);

— sisomicina — pare a fi mai activă (în studiu).

— amikacina (hidrofensulfat) — un aminoglucozid nou semisintetic (derivat din KM-A), cu spectru larg, mai eficace în infecțiile cu gramnegativi, în special cu *Klebsiella, Enterobacter, Serratia marscenses, Escherichia coli, Stafilococcus aureus,* proteus dar și în cele cu pseudomonas (inclusiv rezistenți la gentamicina). Doza 2×500 mg i.m. (sau 3×350 mg) nu se depășește 1,5 g în 24 ore și 15 g per total tratament (Grassi recomandă 2—5 mg/kg în 3 prize). Se cere prudență la deficienții renali. Dă reacții adverse ca și celelalte aminoglucozide (Petersdorf, 1978).

Înrudite cu acestea sînt și polimixinele (1947), în special polimixina B sulfat per os 400—600 mg/24 ore și polimixina E (colistina sau colimicina), 2×50 mg/24 ore i.m. 5—7 zile (polipeptide ciclice) active numai în infecțiile cu gramnegativi (colibacili, hemofili, piocianic, klebsiella ș.a.). Au caracteristice comune, de aceea nu se asociază între ele. Dealtfel și rezistența este în cele mai multe cazuri comună (rezistență încrucișată). Au acțiune bactericidă și pentru piocianic. Dau nefro- și neurotoxicitate. Se aplică numai în spital sub control renal, în asociație cu betalactamine. Se dau și în aerosoli 1—10 mg/ml.

IV. *Macrolide și „false macrolide"*

Au un spectru de acțiune similar penicilinei G (de tip penicilinic) în general bacteriostatice, cu CMI între 0,03 și 3 μg/ml, la *p*H alcalin, în administrație per orală. Dau rezistență „în trepte" (multiple-step) de

Scanned with OKEN Scanner

tip intermediar între penicilină și streptomicină, în general încrucișată. Sînt relativ mai bine tolerate.

Dintre *macrolide,* denumite astfel după structura lor macrolidică (macrociclolactonică), interesează în infecțiile pulmonare:

— propionil eritromicina (1952) (din *Streptomyces erithreus*) bacteriostatic, *per os,* 1—3 g/24 ore, (conic, serică 3 μg/ml), 5—15 zile; activă în stafilococi și asupra *H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae* ș.a. Este inactivată rapid în stomac (se dă în drajeuri keratinizate). Poate să dea hepatite colestatice care cedează la sistarea medicației. Nu produce alte fenomene secundare.

— oleandomicina, per os, 1—3 g/24 ore, 5—30 zile, mai puțin activă decît eritromicina; dă rezistență mai rapidă; este mai rar folosită. Se preferă trioleandomicina.

— spiramicina (rovamicina), per os 2—5 g/24 ore; 10—20 zile; mai bine tolerată.

— carbomicina (magnomicina), per os 2—3 g/24 ore, 5—15 zile.

Dintre *falsele macrolide* sînt de reținut:

— sinergistinele tip pristinamicină (piostacin), preparat compus, cu acțiune sinergică cu a eritromicinei; se dă *per os* 2—4 g/24 ore, pe durată mai lungă (10—20 luni) în infecții stafilococice penicilinorezistente; idem — novobiocina, vancomicina, mai puțin folosite în pneumologie;

— lincomicina (din *Streptomyces lincolnensis),* activă în cocii grampozitivi și anaerobi. Se dă mai frecvent în stafilocociile rezistente la penicilină. Prezintă antagonism cu penicilina. Toleranță bună. Doza per os: 1—3 g/24 ore. Se poate da și i.m. și i.v.;

— clindamicina (derivat de lincomicină), cu aceleași indicații și doze, este mai activă și tinde să înlocuiască pe precedenta.

O grupă aparte o constituie *rifamicinele* cu derivații rifampicinici;

— rifampicina, bine cunoscută din tuberculoză, are un spectru larg de acțiune (doza 0—6—1,8 g/24 ore); este preferabil să fie folosită numai ca antituberculos.

V. *Tetraciclinele*

Au un nucleu comun tetraciclinic (hidronaftacetic). Acționează bacteriostatic la *p*H alcalin asupra unei game largi de germeni grampozitivi și gramnegativi, anaerobi, actinomicete etc. („spectru larg"). Sînt active și în *H. influenzae,* pneumococi, micoplasma etc. Nu se dau în infecții stafilococice, streptococice (prea slabe). T_{50}=8—15 ore. Nu se asociază cu peniciline, cefalosporine (antagoniste).

Rezistența survine în trepte, numai în tratamente lungi. Toleranța este relativ bună. Se pot produce fenomene de dismicrobism, cu tulburări intestinale (se dă și vit. B), procese de candidoză. Contraindicate la gravide și copii 0—4 ani (inhibă dentiția). Nu sînt prea active în suprațiile pulmonare cronice. De reținut:

— clortetraciclina (aureomicina) (1945); 3×0,6 g.

— oxitetraciclina (terramicina) (1949); 2×0,25 g i.v. (i.m.)

— tetraciclina (1952) per os 0,25—1,3 g/24 ore, la 6 ore; în infecțiile acute;

— metaciclina (rondomycina) (1961) per os 0,3—0,6 g/24 ore la interval de 12 ore, în infecții cronice;

— doxiciclina (vibramicina) (1962) per os, 0,200—0,300 g apoi 0,100 g/24 ore, o singură priză, 5—7 zile pînă la 2 săptămîni; idem se

Scanned with OKEN Scanner

poate da și i.v. (în cazuri acute). Toleranța foarte bună. Rezultate „excelente" (Bajan, 1978).

— rolitetraciclina (1958) (solvocilin, reverin) — i.m. 0,250—0,300 g apoi 0,50 g/24 ore, 2 injecții la 12 ore interval, în infecții severe. Este hepatotoxică.

— mynociclina (Klinomicina) (1967) 300 mg/24 ore, mai activă în unele cazuri (chiar rezistente la celelalte tetracicline).

VI. *Cloramfenicolul și derivații lui*

Cloramfenicolul natural (antibiotic) este *cloromicetina* (1947) (din *Streptomyces Venezuelae).* În practică se folosesc produșii de sinteză foarte stabili, cu acțiune bacteriostatică; CMI între 1—20 μg/ml; în germeni grampozitivi și gramnegativi, inclusiv *Mycoplasma pneumoniae;* este un antibiotic „cu spectru larg de uz restrîns" (M. Voiculescu). Administrarea de elecție: cloramfenicol-bază pe cale orală. Difuzează rapid în țesuturi. Are o toleranță bună în cure scurte (doza totală 25 g); nu sînt indicate cure prelungite (efect depresor asupra hematopoiezei). Doza zilnică, 1—2 g în 2—3 prize. Incompatibilitate cu vit. B și C. Se folosește mai rar în pneumologie (infecții grave), cu control hematologic, nu mai mult de 7—10 zile.

Thiamphenicolul este mai bine tolerat, dar mai puțin activ.

Alte antibiotice: fosfomicina un preparat nou, cu o structură chimică aparte, are un spectru larg și în flora grampozitivă și în cea gramnegativă (pseudomonas, enterobacterii) Se dă i.m., i.v. 1—2 g×3 ori pe zi. Este lipsit de toxicitate. Acționează prin inhibarea sintezei peretelui bacterian. Se relatează rezultate bune inclusiv în bronhopneumoniile cronice (Viola, 1978).

VII. *Substanțe antifungice*

Sînt folosite în micozele pulmonare:

Amfotericina B (extrasă din *Streptomyces nodosus,* 1955), activă în aspergiloză, histoplazmoză, coccidioidomicoză, candidoze sistemice ș.a. Se dă 0,7—1 mg/kg corp, în perfuzii lente (4—6 ore) i.v. în soluție glucozată 5%, una pe zi sau la 2 zile, timp de 4—9 săptămîni. Se începe cu doze mai mici, crescîndu-se progresiv. Se pot adăuga 25 mg hemisuccinat de hidrocortizon. Dă frecvent fenomene de intoleranță (cefalee, frisoane, grețuri, tulburări renale, nevrite etc.), de aceea se administrează numai în spital, sub control hematologic, hepatic, renal etc.

Nistatina (Micostatin, Stamicin), fungistatic și fungicid, utilă în candidoze bucale. Se dă per os (local) 3—10 megaunități/24 ore în tablete fin „sfărîmate".

Pimafucină (pimaricină, natamicină) în candidoze cu localizări multiple extrarespiratorii, inclusiv bucale (4×0,100 g la zi per os sau în aerosoli).

Miconazolul (phenethylimidazol) antimicotic cu spectru larg cu o bună penetrabilitate și persistență; doza 1 500 mg/zi per os; eficace în micozele sistemice, în candidoze locale, blastomicoze și alte micoze exotice (Stevens, 1977). Este mai bine tolerat decît amfotericina B, cu perspective favorabile.

Clotrimazol (canestenul) fungistatic sintetic, în candidoze locale, 60 mg/kg și în micoze sistemice grave (prelungit).

Scanned with OKEN Scanner

Ancotilul sau *5-fluorocitozina* este activ-fungistatic sau fungicid — asupra diverselor specii de candide, aspergilus ș.a. interferîndu-se în metabolismul (sinteza) proteic — în special în sinteza ARN — al celulei fungice. În candidoze se dă doza de 50 mg/kg corp, repetată la 6 ore (pentru a realiza o concentrație sanguină de 35—70 μg/ml). Este bine tolerat. În aspergiloză se combină cu amphotericina B (în doze zilnice de 150 mg ancotil/kg corp plus 0,3 mg amphotericina B pe kg corp). Durata: 3—4, maximum 6 săptămîni. În cazuri cu funcții renale afectate se dau doze mai mici. Se găsește în tablete 500 mg și în soluție perfuzabilă 1%.

Alte grupe de chimioterapie folosite în clinica de boli infecțioase sau în alte infecții cu localizări extrarespiratorii interesează mai puțin terapia respiratorie.

Tratamentul infecției în diverse afecțiuni pulmonare cronice (cu sindrom infecțios)

Aplicarea concretă a terapiei antiinfecțioase în principalele boli pulmonare cu alură cronică, de care ne ocupăm aici, prezintă aspecte comune (reflectate în principiile deja enunțate) dar și unele particularități la care ne vom referi în continuare.

Bronșita cronică necesită tratarea primului și a fiecărui nou puseu infecțios, fie cu antibiotice care s-au dovedit eficace și anterior, fie cu preparate noi, dacă există suspiciunea unei rezistențe, sau conform antibiogramei. Unii se îndoiesc de eficiența chimioterapiei în puseele ulterioare, dar, după experiența noastră, rezultatele pot să fie încă destul de bune. Cel mai frecvent utilizate sînt *ampicilina* cu acțiune bactericidă (numai în sputa purulentă), dar și hipersensibilizantă, și *tetraciclinele* (tetraciclina, doxiciclina).

Se apreciază de asemenea ca eficace *amoxicilina* care, așa cum am văzut, realizează concentrații mai înalte la nivelul mucoasei bronșice. Toate sînt la fel de active asupra *H. influenzae* și *Diplococului pneumoniae,* dar nu întotdeauna complet eficace (se instalează rezistență). Se pot administra și intermitent.

Pneumococul este încă bine influențat și de *penicilina G* (mai ales de penicilina V). *Cotrimoxazolul* (septrinul) poate să fie activ dar nu pe un timp mai îndelungat, din cauza instalării rezistenței. S-au preconizat totuși și tratamente lungi, de 3 luni cu succes; Enders dă vindecări în toate cele 31 cazuri tratate în acest mod. *Cefalosporinele* (mai scumpe și mai puțin eficace) și cloramfenicolul (mai toxic) nu sînt indicate decît excepțional.

În general se începe cu Cotrimoxazol 2 g sau ampicilină 2 g sau tetraciclină 2 g timp de 7 zile, după care se continuă cu doze de întreținere pînă la 3—4 săptămîni.

Streptococus pneumoniae (cu spută purulentă) este mai prompt influențat de *ampicilină; H. influenzae* — de *tetraciclină* (Gump, 1976).

În infecțiile cu stafilococi, streptococi α și β și pneumococi se obțin rezultate bune și cu *clindamicină* 600—1 200 mg/zi (Leons, 1978). În caz de *Pseudomonas aeruginosa* se dau polimixină, gentamicină, carbenicilină ș.a. (vezi mai departe).

Administrarea *în scop profilactic* — în „perioadele critice" pentru prevenirea puseelor infecțioase — a unor medicamente ca ampicilina, amoxicilina, oxitetraciclina, tetraciclina ș.a. este recomandată de unii, dar deconsiliată de cei mai mulți. Chimioprofilaxia de acest gen ar re-

Scanned with OKEN Scanner

duce *numărul,* dar nu și *durata* puseelor, care pot să fie date și de infecții virale sau de *Mycroplasma pneumoniae*. Se poate aplica, cu indicații limitate, la subiecți cu susceptibilitate specială la infecții cunoscute.

Pneumoniile cu *pneumococ* ca și *bronhopneumoniile* din cursul BPOC se tratează intens cu penicilina G (sau ampicilină) plus gentamicină (sau RMP) 8—10 zile, apoi cu doze de întreținere 3—4 săptămîni. Se poate da și penicilină-depozit (1 mega E parenteral sau 3 mega per os) eventual în două prize, 100 000—200 000 unit./kg corp. Se folosește de asemenea amoxicilina care pătrunde și în sputa mucoidă (nepurulentă) și pare să dea rezultate mai durabile (mai puțini persisteri). Experiența noastră este pozitivă, dar cu 2 g zilnic (Anastasatu, 1979).

Rezultate bune se obțin și cu vibramicină (doxiciclină), cotrimoxazol. Într-un studiu multicentric paneuropean făcut în 1972—1973 pe 3 572 cazuri tratate cu vibramicină, cele mai multe (90,8%) s-au ameliorat în decurs de 7 zile, restul pînă la 95,2% după 16—19 zile. Rezultatele au fost apreciate ca foarte bune în 54,1%, bune în 32,6%, mijlocii în 10,4% și mediocre în 2,9% cazuri. Efecte secundare diverse, fără gravitate, s-au notat în 5% cazuri (Monographie Vibramycine).

Pneumoniile cu *H. influenzae* răspund bine la ampicilină, amoxicilină, cotrimoxazol, tetraciclină cu cloramfenicol. Uneori flora asociată, deși patogenetic nesemnificativă, poate să împiedice creșterea *H. influenzae* în culturi, derutînd tratamentul, sau să inactiveze penicilinele prin secreție de penicilinază (Clancy, 1975). În asemenea eventualități ampicilina trebuie totuși încercată putînd fi eficace. O eventuală infecție cu *Mycoplasma pneumoniae* cedează la tetraciclină sau SM. În suprainfecțiile cu stafilococ se adaugă oxacilină (sau altele). Puseele cu agenți virali sînt mai greu de influențat.

Durata optimă a tratamentului este de 4—6 săptămîni, dar poate merge pînă la 3 luni; nu există o unitate de vederi, necesitatea prelungirii apreciindu-se de la caz la caz.

În pneumoniile cu *stafilococ* se dau 2×5 (10 mega E penicilină G la zi, în perfuzii i.v., combinat cu oxacilină i.v. sau meticilină, eventual KM) sau alt aminoglucozid sau cefalosporin asociat cu gentamicină sau vibramicină.

În pneumoniile cu *Klebsiella pneumoniae* (pneumobacili Friedländer) aerobi și anaerobi, mai frecvente în prezent, sînt indicate: tetraciclină sau cloramfenicol (250 mg) asociată cu SM, sau gentamicină cu cefalosporină (sau polimixină). Este preferabil să ne orientăm după antibiogramă.

Pentru prevenirea „șocului endotoxinic" se recomandă hidrocortizon hemisuccinat parenteral, 2—6 fiole pe zi, timp de 2—3 zile.

Bronșiectaziile prezintă sindroame infecțioase, tot în pusee sezoniere; concomitent cu drenajul sputei, trebuie aplicată și o terapie antiinfecțioasă cu droguri din substanțe penicilinelor, tetraciclinelor etc., ca și în bronșita cronică (și conform ABG). După mai multe recidive este preferabilă rezecția (în formele localizate).

Infecțiile supraadăugate din tuberculoza pulmonară sau din cadrul sindroamelor bronșitice posttuberculoase se pretează la aceeași medicație.

Supurațiile pulmonare cronice abcedate sau difuze cu floră mixtă se tratează cu penicilină G în doze mari 10 milioane U. (în perfuzii i.v.) sau ampicilină (6 g) și gentamicină (240 mg/zi) sau cotrimoxazol, sau KM, cu rezultate bune în primele stadii (2—3 săptămîni), dacă nu survin

Scanned with OKEN Scanner

rezistențe sau candidoze secundare. Tetraciclinele, cloramfenicolul, SM nu dau rezultate. Asociația Penicilină G plus SM recomandată de unii este considerată de alții ca inactivă (Angelescu). Este bună în schimb asociația cu meticilină (pentru germenii penicilino-rezistenți). Blocurile de pioscleroză cronică beneficiază mai adecvat de rezecții pulmonare (aproximativ 15%).

Supurațiile cu anaerobi, mai frecvenți în ultima vreme (abcese pulmonare, abcese subfrenice) reacționează bine la penicilină carbenicilină, cloramfenicol, clindomicină; în mai mică măsură — la tetraciclină.

Mai nou se folosește și *metronidazolul,* bactericid în concentrație 1,2—12,5 μg/ml (folosit și în amibiază). După doza de 250 mg se realizează concentrații serice 6,2 μg/ml după 500 mg — 11,5 μg/ml cu un timp de înjumătățire de 8—9 ore. Se poate administra mai multe săptămîni. Poate da însă leucopenii. Se folosește în cazurile care nu reacționează la penicilină (*Bacteroides fragilis* rezistenți) sau în care penicilina nu este tolerată. După unii este mai activ decît cloramfenicolul și clindomicina, fiind în același timp un bactericid netoxic și de cost relativ scăzut (Braber, 1977).

Rezultate bune (11/12) se obțin și cu cephorin asociat cu metronidazol. În general tulpinile orale de *Bacterioidaceae* sînt sensibile la penicilina G și ampicilină în doze mari, lincomicină, clindomicină etc.; tulpinile intestinale sînt rezistente la peniciline și sensibile la cloramfenicol, tetracicline, lincomicină și îndeosebi clindomicină, doxiciclină (în *B. fragilis* rezistent la penicilină).

În *micozele pulmonare* (aspergiloze ș.a.) se dă amfotericină B, miconazol, ancotil. În coccidioidomicoze — amfotericină B, saramicetină; în histoplasmoză — amfotericină B, clotrimazol, 5-fluorocitozină (ancotil); în nocardioză-penicilină, sulfamide, SM, tetraciclină. Răspunsul la tratament este destul de lent și moderat.

În micozele bucale, favorizate de o terapie prelungită cu antibiotice, se preferă: stamicina, pimafucina (în aerosoli).

Infecțiile secundare din cc pulmonar cedează la tratament cu peniciline, tetracicline etc., după aceeași schemă: 10 zile atac, urmat de 3—5 săptămîni întreținere; se produc false ameliorări ale bolii, procesul neoplazic continuînd să evolueze.

În *pleureziile purulente* (netbc) se introduce local penicilina (pînă la 1 milion U), ampicilina (0,5 g), gentamicina (5—15 mg) ș.a. în funcție de germenii puși în evidență. Corticosteroizii nu sînt necesari.

Pornind de la *germenii puși în evidență,* indiferent de pneumopatia de bază pe care s-a grefat infecția sau care este determinată de aceasta, nu trebuie uitate preparatele de elecție.

În caz de infecții cu *b. piocianic (Pseudomonas aeruginosa)* se dă polimixină (colistină), gentamicină asociată cu carbenicilină, (nu cu ampicilină, nici cu colistină) sau carbenicilina (în doze mari 30 g/zi) cu tetraciclină, cotrimoxazol, amikacina, sisomicină ș.a. eventual sulfamide; mai nou ticarcilina. În infecțiile bronșice severe (cu *Pseudomonas aeruginosa)* se preferă carbenicilina i.v. în doze mari (18 g, sau mai mult, zilnic), cu rezultate bune chiar în cazurile cu chimiorezistență (Pines, 1970). În infecțiile mai moderate — gentamicină în doze mari, cu carbenicilină în doze moderate. După Pines, gentamicina sau colistina singure nu sînt eficace. În cazurile cu insuficiență renală, se dă totuși carbenicilină singură i.m. sau în aerosoli ca tratament de elecție. Se știe că primul caz

Scanned with OKEN Scanner

de transplant cardiac a decedat nu din cauza respingerii, ci a unei infecții respiratorii cu pseudomonas.

În *infecțiile cu pneumococ* sînt active penicilina G (doză zilnică: 1,6 mil. unit. la 4—6 ore), ampicilina, tetraciclina (doză zilnică 2,5—4 g în 4 prize), eritromicina, doxiciclina (vibramicina) (200—300 mg prima zi apoi 100—200 mg zilnic), cotrimoxazolul (4 comprimate în 2 prize), lincomicina.

În infecțiile *stafilococice* (stafilococii pulmonare) cu *S. aureus* — penicilina G, asociată cu KM și meticilină (oxacilină), ampicilina, pristinamicina. În caz de rezistență (sau de alergie la penicilină) (betalactamazo-pozitivi): eritromicină cu RMP, dicloxacilină, vibramicină, lincomicină, gentamicină, KM etc. Se pot asocia penicilina G cu oxacilina, sau cefalotina cu KM.

În infecțiile *streptococice* — penicilina G, ampicilina cu SM, cefaloridina, eritromicină, lincomicină, kanamicină (în gramnegativi).

În infecțiile cu *Haemophilus influenzae* — ampicilină 2—4 g/zi, cloramfenicol (2—3 g pe zi), cotrimoxazolul, tetraciclină, eritromicină (2—3,5 g pe zi), amoxicilina (clamoxyl).

În infecțiile cu *Klebsiella pneumoniae* — gentamicină, KM, (mai ales amikacina), carbenicilina, alternînd cu tetraciclină, cloramfenicol, sisomicină ș.a. (eventual cîte 2 asociate); idem — cefazolina, polimixina, tobramicina.

În infecțiile cu *E. coli*, gentamicina, ampicilina, tetraciclina, amoxicilina, colistina.

În infecțiile cu *Enterobacter* — cloramfenicol, tetraciclina, gentamicina, sisomicina, amikacina, colistina.

În infecțiile cu *Proteus mirabilis* (grave) — penicilina, gentamicina, carbenicilina, KM, cloramfenicolul, tetraciclina.

Aceleași medicamente se dau și în infecțiile cu *Serratia Marcenscens* și alte enterobacterii, ș.a.

Amintim în final și o serie de germeni care nu sînt bacterii propriu-zise dar necesită o chimioterapie adecvată (în cadrul unor pneumopatii mai mult sau mai puțin bine definite).

În infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* (agentul Eaton) sînt indicate: tetraciclina, eritromicina, spiromicina (rovamicina), cloramfenicolul, kitasamicina (leucomicină), lincomicina; nu răspund la peniciline, cefalosporine etc.

În infecțiile cu *Coxiella Burneti* (Febra Q) — tetraciclina, cloramfenicolul.

În infecțiile cu *Bordetella (Haemophilus) pertussis* sau *parapertussis* — tetraciclina, ampicilina, macrolide (eritromicina, spiromicina), penicilină cu SM.

În infecțiile cu *Chlamidia psittacosi* (ornitoze) — tetracicline, eritromicina.

În infecțiile cu *Pneumocystis carinii* (protozoar), — care dă pneumonii interstițiale grave la copilul mic —: pentamidina izotianat (lomidina) 4 mg/kg i.m. 12 zile; sulfadiazin+pirimetamin, acid folic, cotrimoxazol.

În infecțiile *virale* nu se dau antibiotice decît în cazul că se suspectează și prezența de *Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetti, Bedsonia* sau alți agenți similari (situați între virusuri și bacterii) care răspund bine la tetraciclină. Se pot da în formele mai severe, și cu scopul de a preveni o suprainfecție bacteriană, penicilină, septrin, tetraciclină.

Scanned with OKEN Scanner

Abținerea de la antibiotice nu este o greșeală. Pentru prevenirea infecțiilor virale însele se fac vaccinuri antivirale și amantadină 200 mg pe zi (în experimentare).

În bronșiolita copilului cu virus sincițial, antibioticele au mai mult un rol profilactic (tratamentul propriu-zis include oxigenoterapia, cardiotonice, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice).

Cauze de eșec. Reacții adverse. Eșecurile tratamentului cu antibiotice în infecțiile pulmonare se datorește frecvent *instalării rezistenței* germenilor sau apariției unui nou germen de suprainfecție lipsit de sensibilitate la medicamentul administrat (trebuie decelat prin ABG repetate în cursul terapiei).

Rezistența poate să fie în parte prevenită sau întîrziată prin limitarea tratamentelor la cazurile strict indicate, schimbarea (rotația) în fiecare an a antibioticelor folosite (în cazul puseelor bronșitice), diversificarea tratamentelor, combinații de antibiotice în cazurile indicate (Balș, 1976).

Penicilina poate să fie inactivată — cum am văzut — chiar în cazul unor germeni penicilino-sensibili, de către germenii banali din flora buco-faringiană (*Stafilococul aureu, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* ș.a.) producători de penicilină.

Între cauzele de eșec se numără evident și schemele greșite de tratament, nerespectarea prescripției, starea deficitară imună a organismului etc.

Abuzul de antibiotice poate să ducă la fenomene de *dismicrobism;* la extinderea contaminărilor cu germeni rezistenți la preparatele uzuale; la creșterea frecvenței alergizărilor medicamentoase; la instalarea unor micoze (cu candida ș.a.) dificil de tratat; de aceea trebuie îngrădit.

Reacții adverse. Fenomenele secundare toxice, alergice sau biologice posibile ale antibioticelor folosite în pneumologie (unele au fost amintite la medicamentul respectiv) nu sînt foarte frecvente (aproximativ 5—10%), dar nici de neglijat. Ele trebuie cunoscute, decelate și remediate din vreme. Și mai bine este dacă sînt prevenite prin respectarea dozelor admise și prin evitarea contraindicațiilor și incompatibilităților.

Dintre reacțiile adverse întîlnite în terapia bolilor pulmonare, mai importante și mai frecvente (1—5%) sînt *reacțiile de hipersensibilitate* medicamentoasă caracterizate prin febră, urticarie, edeme, eritrodermie, fotosensibilizare, eritem, fenomene astmatiforme etc. Se produc la numeroase din substanțele amintite, dar mai frecvent la peniciline, inclusiv la cele semisintetice, care se înlocuiesc — în acest caz — prin cefalosporine. Determinantul antigenic principal este peniciloil-polilizina (PPL). Se pot produce și „sensibilizări încrucișate" cînd, de exemplu, penicilina sensibilizează organismul și față de cefalosporine.

În practica curentă sînt necesare *teste prealabile* de sensibilitate (la penicilină (PPL), SM etc., mai ales în cazurile cu antecedente pledînd în acest sens. Se recomandă întîi un test *cutanat* cu 1 picătură Penicilină G soluție 1 000 U.I./ml pe piele cu scarificare (scratch test). Se preferă — dacă sînt disponibile — peniciloil-polilizină (PPL) sau produse de degradare ale penicilinei numite „minor determinant mixture" (MOM). În caz negativ se face testul *intradermic* cu 0,02 ml din soluția susmenționată. Testul de transformare blastică a limfocitelor (TTL) este astăzi de preferat, dar nu peste tot accesibil.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de *şoc anafilactic* la penicilina G sau la SM-soldat letal în 1 : 1 000 000 cazuri — bolnavul se pune în poziţie declivă şi se administrează adrenalină s.c. 0,5—1 ml (repetată la 5—10 min) plus eventual i.v. 0,1 mg (în sol. fiziologică), cu un glucocorticoid (hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v.), repetat şi el la nevoie. Se poate uza şi de alte medicaţii antişoc, păstrate întotdeauna în „trusa de urgenţă" care, în afară de adrenalină, trebuie să conţină corticosteroizi (hemisuccinat de hidrocortizon), miofilin, prometazină sau romergan (antihistaminic), fenilbutazonă, efedrină, berotec ş.a.

Prevenirea şocului se poate realiza prin interogarea sistematică a bolnavilor asupra antecedentelor eventuale de sensibilizare medicamentoasă; testarea acesteia (proba percutană urmată de proba intradermică); desensibilizări. Unde anamneza indică cu mare probabilitate o hipersensibilitate, se renunţă la testele cutanate care nu sînt nici ele inofensive.

În penicilinoterapia în doze mari se pot produce *tulburări electrolitice*. Este necesar controlul. Se întîlnesc şi leucopenii.

Cloramfenicolul poate să declanşeze *pancitopenii* uneori grave (tot prin hipersensibilizare). Tetraciclinele dau mai rar fenomene de hipersensibilizare dar, fiind mai frecvent folosite, acestea nu sînt neglijabile. Se semnalează cazuri de eozinofilie (Danold, 1979).

La unii bolnavi cu carenţe enzimatice congenitale (glucozo-6-fosfat-dehidrogenază) cloramfenicolul, sulfamidele pot să ducă la anemii hemolitice; la cei cu hemoglobina H se poate produce hemoliză.

La gravide (şi în perioada de lactaţie) tetraciclinele, sulfamidele (cotrimoxazolul), oligozaharidele, cloramfenicolul ş.a. sînt de evitat. La bătrîni cu funcţie renală diminuată, dozele trebuie reduse. În cazurile cu insuficienţă hepatică, cloramfenicolul, tetraciclinele, eritromicina, se administrează cu multă prudenţă. La doze mari şi alte substanţe dau fenomene de hepato- şi nefrotoxicitate. La diabetici sînt necesare doze mai mari de penicilină (absorbţia este mai lentă).

Reacţii adverse comune, în afară de tulburările alergice, sînt tulburări digestive, nefrotoxice, hepatotoxice, hematologice (Balş, 1965). La spasmofilici penicilina poate să declanşeze accese de spasm.

Tot ca o reacţie secundară trebuie considerată şi stimularea formării colagenului şi extinderea unor procese fibroase, mai ales în tratamentele de durată mai lungă (Sivkov, 1978). Este de dorit să fie evitate.

Incompatibilităţile amintite mai înainte pot să ducă de asemenea la reacţii adverse, de aceea trebuie prevenite. La ele se adaugă incompatibilitatea pe care anumite medicamente, ca eritromicina, cefalosporinele, carbenicilina, gentamicina, penicilina G, tetraciclina, polimixina B le au cu soluţiile de aminoacizi şi cu unii solvenţi după tabelul orientativ de mai jos (Balş, 1976).

Solventul	Da	Nu
Soluţie clorurosodică izotonă (fiziologică)	majoritatea antibioticelor	eritromicina polimixina B colistina amfotericina B
Glucoza 5%	eritromicina polimixina colistina	kanamicina

Scanned with OKEN Scanner

Pe un plan mai larg trebuie avute în vedere și *incompatibilitățile chimioterapicelor cu alte medicații* pe care le iau în mod curent bolnavii respiratori pentru boala lor pulmonară (bronhodilatatoare, corticoterapie etc.) sau pentru alte boli comune (diabet, hipertensiune arterială etc.). De exemplu, substanțele care modifică *p*H, modifică și absorbția chimioterapicelor (prin modificarea gradului de ionizare a lor); la nivelul proteinelor hematice antibioticele pot să fie legate în măsura mai mare sau mai mică, în funcție de competiție, cu alte medicamente administrate simultan (cantitatea liberă de antibiotice, singura activă, este în acest fel influențată); inactivarea enzimatică a antibioticelor este de asemenea competitivă cu cea a altor medicamente; la fel și excreția sau clearance-ul lor renal; și alte interferențe posibile (la nivelul ficatului etc.).

Ori de cîte ori prescriem asociații medicamentoase sau antibiotice la bolnavi care iau și alte medicații trebuie deci să ne documentăm în prealabil asupra incompatibilităților.

Cîteva exemple: cotrimoxazolul asociat cu diuretice implică un risc crescut de trombocitopenie; furosemidul asociat la cefalosporine crește toxicitatea acestora; cloramfenicolul crește acțiunea anticoagulantelor (prin inhibiția enzimelor microzomiale); medicația antiacidă peroral ă reduce absorbția tetraciclinelor (cu excepția doxiciclinei); oleandomicina dă reacții false de transaminaze crescute; aminoglicozidele (SM, gentamicina, polimixina, colistina) date la bolnavii sub anestezie implică risc de paralizie respiratorie prin blocadă neuromusculară (paralizie „de întoarcere"); furosamidul le crește citotoxicitatea etc.

Chimioprofilaxia infecțiilor nespecifice respiratorii, după modelul din tuberculoză, este în general nerecomandată, fiind demonstrată în cele mai multe cazuri ca ineficace. Totuși în bronșitele cronice cu pusee infecțioase repetate, cu floră cunoscută, se pot administra preventiv, în „perioadele critice", medicamentele indicate, cu rezultate pozitive. Chimioprofilaxia nu este justificată în cazurile aflate după primul puseu infecțios.

În perioadele de epidemie de viroze respiratorii se recomandă și asocierea *vaccinurilor antivirale*. Autorii italieni (Di Maria, 1973) recomandă amplicloxicilina cu diacetilclorciclina, prima și ultima săptămînă din lunile noiembrie-ianuarie, precedate de vaccin antigripal.

În concluzie, în terapia infecțiilor respiratorii tratamentul cu antibiotice reprezintă o armă de incontestabilă valoare de care nu ne mai putem dispensa. Această armă trebuie folosită însă după toate regulile artei, altfel putînd să devină o armă cu două tăișuri și să ducă la rezultate inverse celor scontate.

Aplicarea chimioterapicelor nu contraindică utilizarea concomitentă a medicației și procedurilor de terapie respiratorie, inclusiv a medicației bronhodilatatoare sau secretolitice, cu excepția incompatibilităților semnalate.

Posibilitățile de standardizare a unor scheme de tratament sînt limitate, bolnavii prezentînd de regulă situații complexe și variate care necesită tratamente individualizate.

Din multitudinea de antibiotice recomandate se aleg desigur cele disponibile, dar care, în același timp, prezintă și o indicație și eficacitate recunoscută în cazul în speță.

În urmărirea bolnavilor tratați și în aprecierea rezultatelor se îmbină în permanență observația clinică cu datele de laborator.

Documentarea se reîmprospătează anual, maximum la 2 ani odată.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Anastasatu C., Cristea M., Gheorghiu Melania, *Experimentarea clinică a amoxycillinei în bronşita cronică şi dilataţiile bronşice*, Pneumoftiziol., 29, 1, 39—42, 1980.
2. Bajan A., *Doxycylin (Vibramicin) in the Treatment of Respiratory Diseases*, Stud. pneumol. phtisiol. Cech. 38, 4, 269—273, 1978.
3. Balş M., *Antibioticele*, ed. a II-a, Edit. med. Bucureşti, 1965.
4. Braber H., *Metronidazol: ein neuer Weg zur Behandlung der anaeroben Infektionnen*, Therap. Hungar., 3, 113—115, 1977.
5. Gump D. W., Phillips C. A., Forsyth B. R., Meintosh K., Lamborn K R., Stouch W. H., *Role of Infection in Chronic Bronchitis*, Amer. Rev. resp. Dis. 113, 4, 465—474, 1976.
6. Danold Ho, Tashkin D. P., Bein M. E., Sharma O., *Pulmonary Infiltrates with Eosinophilia Associated with Tetracycline*, Chest. 76, 1, 33—36, 1979.
7. Leons S., *Clandomicina*, Min. Med. 69, 54, 3715—3718, 1978.
8. Petersdorf R. G., Featherstone H., *New Antimicrobial Drugs and Their Value in the Treatment of Respiratory Infections*, Amer. Rev. resp. Dis. 117, 1, 1—3, 1978.
9. Rose H. D., Varkey, *Miconazole Treatment of Relapsed. Pulmonary Blastomycosis*, Amer. Rev. resp. Dis., 118, 2, 403—408, 1978.
10. Sivkov I. I., V. I. Alexa, *Nekatorîie aspekti sovremenîh predstavlenia v patogheneie, Klinike, oslojneniiah i lecenii hroniceskih nespeţificeskih pnevmonii*, Probl. Tuberk., 11, 35—42, 1978.
11. Stevens D. A., *Miconazole in the Treatment of Systemic Fungal Infections*, Amer. Rev. resp. Dis. 116, 5, 801—806, 1977.
12. Debelie M., *Intravenöse Insufionsbehandlung mit Trimethoprim Sulfamethoxazol bei chronische-obstruktiven Atemwegsleiden*, Prax. Pneumol. 28, 9, 491—499, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

2

RAȚIONAMENT, INVESTIGAȚIE ȘI DIAGNOSTIC ÎN PNEUMOLOGIE

Formulînd astfel titlul se atrage atenția de la început asupra ierarhizării mijloacelor și operațiilor care concură la elaborarea unui diagnostic, se subliniază rolul major al raționamentului medical.

Raționamentul clinicianului (fundamentat pe cunoștințe teoretice și experiență) *dirijează* investigațiile, adică le selecționează și le ordonează succesiunea, le *analizează* rezultatele și, în final, le *integrează* în diagnostic. Altfel spus, raționamentul intră în joc de la primul contact cu bolnavul și este prezent *permanent,* de-a lungul întregului proces de elaborare a diagnosticului.

Metodele de investigație furnizează informații mai mult sau mai puțin *disparate* (după iscusința folosirii lor într-un caz dat) și cu semnificație *diferită* (funcțională, morfologică, topografică, etiologică). Pe lîngă faptul că reprezintă — prin rezultatele lor — secvențe sau fragmente dintr-un tablou, metodele de investigație au și *limite* (de utilizare, de tehnică, de interpretare).

În funcție de raționamentul medical, mijloacele de investigație sînt utilizate mai mult sau mai puțin judicios. Astfel, stîrnesc nedumerire anumite situații clinice în care se practică numeroase analize și tehnici de diagnostic, unele dintre ele total inutile pentru cazurile în speță. Aceasta dovedește că, după analiza datelor anamnestice și a examenului obiectiv, medicul nu și-a putut stabili prezumții diagnostice suficient de clare; ca urmare, el își *dispersează* investigațiile. Și dimpotrivă, dacă prezumțiile diagnostice au fost evaluate „strîns", investigațiile vor fi și ele *concentrate,* la obiect.

FOLOSIREA METODELOR DE INVESTIGAȚIE

Pentru diagnosticul bolilor aparatului respirator, clinicianul are la dispoziție numeroase metode de investigație, inegale ca valoare și specificitate, care se folosesc într-o anumită succesiune și uneori se completează între ele.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, metoda clinică furnizează o arie *largă* de informaţii, dar nu suficient de specifice ca să rezolve problema diagnosticului. Aflăm, de pildă, că bolnavul a slăbit în ultima vreme, tuşeşte mult şi a început să expectoreze; stetacustic nimic semnificativ. Deocamdată ştim că suferinţa este pulmonară şi, în funcţie de vîrsta subiectului, facem unele prezumţii diagnostice. Urmează examenul radiologic, care — acoperind o arie mai *restrînsă* — ne oferă date mai precise (caracterul, topografia, extinderea leziunilor etc.); cu aceasta, prezumţiile diagnostice se pot limita şi se conturează mai bine (fig. 2.1).

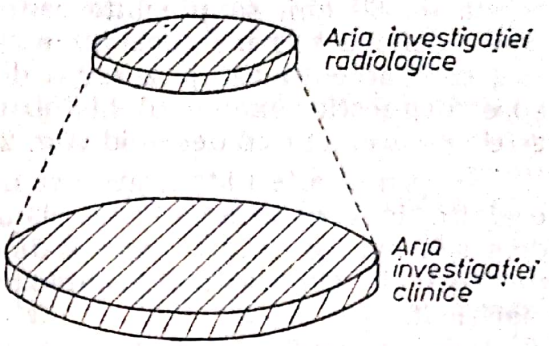


Fig. 2.1. Momentul clinico-radiologic.

În practica pneumologică metoda clinică şi cea radiologică se completează una pe alta şi sînt de o importanţă majoră în *orientarea* diagnosticului. „Momentul clinico-radiologic" reprezintă etapa de triaj a prezumţiilor diagnostice şi este decisiv pentru dirijarea investigaţiilor ulterioare, a acelora cu specificitate ridicată. Într-adevăr, dispunem de metode bronhologice, morfopatologice, funcţionale, bacteriologice etc., care acoperă o arie mai restrînsă de investigaţie, dar furnizează date mai precise, unele din ele etiologice.

Revenind la cazul exemplificat, să presupunem că are 29 ani şi la examenul radiologic s-a evidenţiat o leziune infiltrativă, neomogenă, retro- şi subclavicular stînga, sugerînd o ftizie incipientă. Deci următorul pas este investigaţia bacteriologică, care confirmă tuberculoza (fig. 2.2). O altă alternativă la ficţiunea de mai sus ar fi aceea ca bolnavul, în

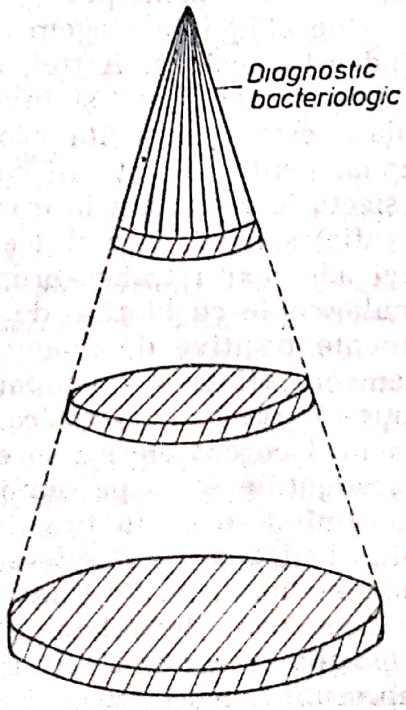


Fig. 2.2. Diagnostic în trei „trepte".

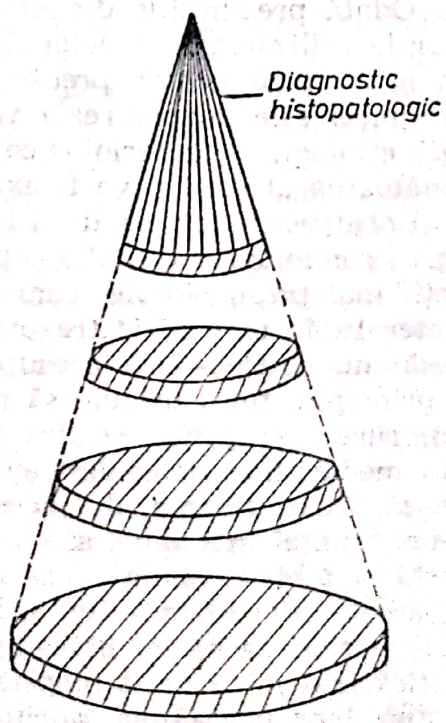


Fig. 2.3. Diagnostic în patru „trepte".

Scanned with OKEN Scanner

vîrstă de 60 ani, să prezinte radiologic o condensare hilară dreaptă, în care adenopatia pare certă (tomografic). Următorul pas este bronhoscopia, care accentuează prezumția de cancer; se biopsează și, ca ultim pas spre diagnostic, examenul histopatologic precizează că procesul tumoral este un carcinom epidermoid (fig. 2.3).

În prima alternativă au fost necesare investigații în trei „trepte"; în cealaltă, investigațiile s-au desfășurat în patru „trepte". Acestea sînt modele schematice de *elaborare a diagnosticului*, față de care realitatea clinică este în general mai complexă și uneori foarte ambiguă și greu de clarificat.

Dar clinicianul trebuie să se folosească de numeroasele și variatele metode de investigație după niște reguli generale, să aibă o anumită *conduită*, indiferent dacă realitatea clinică apare simplă sau complicată. O primă regulă impune *exploatarea completă a momentului clinico-radiologic*, adică obținerea unui volum maxim de informații pentru fundamentarea prezumțiilor diagnostice. În cadrul examenului clinico-radiologic datele anamnestice capătă contur sau, dimpotrivă, mai trebuie reluate și completate; iar imperfecțiunile examenului fizic sînt corectate de precizia imaginii radiologice, care — la rîndul ei — devine mai sugestivă dacă anamneza a înregistrat tot ce era important. Într-adevăr, nu este indiferent dacă un debut clinic a fost progresiv sau aparent acut prin anamneză superficială, dacă o dispnee se intensifică numai după efort sau și în decubit, dacă există vreo relație între revărsatul pleural din dreapta și configurația radiologică de cord mitral, dacă hemidiafragmul ascensionat este mobil sau nu (verificare radioscopică) ș.a.m.d.; nici un amănunt să nu scape. Cînd termină această etapă clinico-radiologică (primele două „trepte"), examinatorul trebuie să rămînă convins că a „stors" tot ce se putea ca informații și a stabilit toate corelațiile posibile; pe baza acestora își face apoi prezumțiile diagnostice.

Odată prezumțiile diagnostice formulate, al doilea principiu — privitor la utilizarea metodelor de investigație — ne obligă să alegem *calea cea mai scurtă pentru precizarea cauzei* (cînd este posibil). Astfel, dacă prezumția este de pleurezie vom puncționa pentru verificare și investigații etiologice (bacteriologice, citologice), dacă este o bronșită cronică următoarea „treaptă" va fi examenul funcțional pentru a-i stabili caracterul obstructiv sau nu, dacă bănuim o bronșiectazie recurgem la investigația bronhologică (bronhoscopie și bronhografie) ș.a.m.d. Dar sînt și situații mai puțin simple, cum este cazul unei adenopatii traheo-bronșice bilaterale, în care nici „treapta" a treia (bronhoscopie cu biopsie de mucoasă) nu aduce — să presupunem — elemente pozitive de diagnostic. În principiu, ținta trebuie să rămînă tot examenul etiologic (histopatologic), care s-ar putea realiza fie prin puncție-biopsie transbronșică, fie prin mediastinoscopie; deși ar fi de dorit, în mod curent ele nu se efectuează. În consecință, din acest moment investigațiile se dispersează într-un evantai mai mult sau mai puțin larg, urmînd ca — în funcție de vîrstă și tabloul clinic — să cuprindă diagnosticul pozitiv și diferențial al sarcoidozei, tuberculozei și limfogranulomatozei maligne. Pe lîngă faptul că se dispersează, investigațiile care ar urma sînt de valoare diagnostică mai mică decît biopsia *directă* din ganglionii madiastinali: testul Kveim, biopsia Daniels, calciuria, IDR la tuberculină, leucocitoza și eozinofilia etc.

Scanned with OKEN Scanner

Ca metode *indirecte* ce sugerează etiologia — cu randament variabil — sînt examenele imuno-alergice. Le folosim în diagnosticul bolilor viro-bacteriene, în micoze, hidatioză, alveolitele alergice extrinseci, astmul bronşic etc. Valoarea lor este limitată, deoarece: nu reflectă întotdeauna o stare de boală sau una prezentă; reacţiile nu sînt pozitive în toate cazurile de boală; există şi reacţii încrucişate. Deci semnificaţia lor trebuie apreciată ţinînd seama de contextul clinic, de amploarea şi dinamica reacţiilor.

Cînd nu se poate explora direct cauza (imposibilitate absolută sau relativă), trebuie să recurgem la metodele de investigaţie care *sugerează cel mai fidel substratul lezional;* acesta ar fi al treilea principiu privitor la tactica elaborării unui diagnostic. Aşa, de exemplu, despre proprietăţile fizice ale plămînului putem avea informaţii prin intermediul testelor de mecanică pulmonară: complianţă statică scăzută în fibrozele pulmonare difuze şi crescută în emfizemul obstructiv — ca urmare a elasticităţii alterate — total diferit în cele două sindroame. Scintigrafia pulmonară furnizează date precise despre perfuzia capilară (implicit ventilaţia), lăsîndu-ne să intuim — în multe împrejurări clinice — substratul morfologic al parenchimului (distrofii pulmonare, fibroze, embolie). La rîndul său, tulburarea de difuziune a oxigenului sugerează şi ea — în contextul clinico-radiologic dat — fibroza pulmonară difuză, embolii pulmonare multiple sau procese cicatriciale întinse, mutilante.

DIAGNOSTICUL ŞTIINŢIFIC, REAL ŞI DE PROBABILITATE

Calitatea unui diagnostic depinde — în linii mari — de nivelul cunoştinţelor medicale din momentul respectiv, de competenţa clinicianului şi de mijloacele de investigaţie pe care le poate folosi.

Ţinînd seama de aceşti factori, un *diagnostic ştiinţific* echivalează cu obţinerea tuturor dovezilor etio-patogenice *cunoscute;* este vorba de cunoştinţele de „vîrf" admise, relative la boala sau sindromul respectiv. Pentru aceasta clinicianul trebuie să dispună şi de mijloacele de investigaţie corespunzătoare nivelului tehnic mondial. Un astfel de diagnostic este cel de *tuberculoză pulmonară,* cînd se pune în evidenţă agentul cauzal din spută şi se demonstrează că este fie *M. tuberculosis,* fie *M. bovis* sau ... *M. africanum* (formă intermediară identificată în unele zone ale Africii). Un alt exemplu este acela de *carcinom epidermoid bronhopulmonar,* bazat pe examenul histopatologic al unei formaţiuni endobronşice sau diagnosticul sindromului bronşic obstructiv, demonstrat printr-o explorare funcţională complexă.

În primul caz, acela al tuberculozei, se cunoaşte etiologia, şi diagnosticul se stabileşte prin evidenţierea şi identificarea bacilului; în cazul neoplasmului nu se cunoaşte încă etiologia, dar se poate preciza diagnosticul de tumoră malignă şi tipul acesteia; în sfîrşit, în privinţa sindromului obstructiv (etio-patogenie complexă şi variată) se poate preciza numai tulburarea funcţională caracteristică (semnele clinice fiind frecvent necaracteristice). Exemplele date reflectă, fiecare în parte, nivelul actual al cunoştinţelor şi posibilităţilor tehnice.

Dar în activitatea clinică obişnuită, care se desfăşoară în unităţi aşa de diferite ca dotare, diagnosticul ştiinţific nu este monedă curentă. Nici

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticul tuberculozei nu corespunde rigorilor științifice, deoarece: culturile nu se practică în toate laboratoarele; cînd sînt practicate, identificarea bacililor se face în general pe aspectul coloniilor și nu pe teste precise (ceea ce se realizează numai în unele laboratoare).

Dealtfel, pentru practician, în condițiile sale de lucru, este important și operativ *diagnosticul real,* care nu se sprijină pe *toate* dovezile posibile, ci rezultă ca un adevăr relativ, fundamentat statistic. Așa este cazul, de pildă, al abcesului pulmonar primitiv, în care diagnosticul se bazează pe elementele clinico-radiologice caracteristice (debut acut, vomică fetidă, imagine hidro-aerică), iar bacteriologic pe absența *b. Koch* și nu neapărat pe *prezența* florei care participă în mod obișnuit: *Staphylococcus aureus, K. pneumoniae,* varietăți de streptococi anaerobi *(foetidus, anaerobius, palidus, parvulus), fusospirili, B. funduliformis, B. perfringens* etc. O floră variată și care, în cazul unui diagnostic științific, ar trebui identificată și ... testată din p.d.v. al patogenității! Deși în mod obișnuit acest lucru nu se face (ba chiar se începe imediat tratamentul), diagnosticul este totuși *real.* Și este real, bazat pe faptul că majoritatea sau chiar *toate* formele de necroză pulmonară cu tabloul clinico-radiologic de mai sus s-au dovedit pînă acum (cele studiate științific) abcese determinate — în măsură variabilă — de flora bacteriană amintită.

Un alt exemplu de diagnostic real este acela de emfizem pulmonar obstructiv; aici diagnosticul științific este numai anatomic, adică cu „piesa în mînă". În practică însă se stabilește pe elemente clinice, funcționale, radiologice (și scintigrafice), ceea ce este posibil *intra vitam.* Același lucru în privința pneumoconiozelor și fibrozelor difuze (cu etiologie necunoscută) — în care diagnosticul real se stabilește pe date anamnestice, clinice, funcționale, radiologice etc. — pe cînd diagnosticul științific, realizat mai rar, este morfologic.

Diagnosticul real își extinde mereu aria, datorită progresului mijloacelor de investigație. Este cazul sindromului de fibroză interstițială difuză fără modificări radiologice. În lipsa tehnicilor mai noi de explorare funcțională — care pot evidenția plămînul rigid — acest diagnostic n-ar fi posibil decît morfologic. Un alt domeniu de extindere a diagnosticului real îl reprezintă alveolitele alergice extrinseci, în care testele imunologice sînt pozitive într-o bună parte din cazuri și servesc, împreună cu anamneza ocupațională, la precizarea cauzei (plămînul de fermier, boala crescătorilor de păsări, boala manipulatorilor de grîu etc.); dar dovada etiologică peremptorie — adică diagnosticul științific — se face cu proba inhalatorie a antigenului (*Micropolyspora faeni,* excrete de păsări, *Sitophilus granarius),* care reproduc boala și este greu acceptabilă pentru bolnav.

Exemple de acest fel sînt numeroase, dar formularea unui diagnostic științific sau real nu este întotdeauna posibilă și clinicianul se vede obligat să rămînă în domeniul probabilităților. Așa este cazul formelor de tuberculoză pulmonară depistate fără bacili în spută. În această împrejurare se poate face numai un *diagnostic de probabilitate,* sprijinit pe examenul clinico-radiologic și alte investigații: IDR la tuberculină, VSH, teste serologice etc. Bronșita cronică dispneizantă rămîne cu probabilitate obstructivă și după o spirogramă normală, iar pleurezia hemoragică cronică și cu tendință la exsudare este cu probabilitate neoplazică — pînă la proba contrarie. De asemenea, o formațiune tumorală mediasti-

Scanned with OKEN Scanner

nală este cu probabilitate malignă dacă a determinat pareză recurențială și/sau „edem în pelerină". Iar diagnosticul de chist hidatic pulmonar este de multe ori unul de probabilitate, ca și acela — să zicem — de neurinom intratoracic.

În practica pneumologică curentă diagnosticul de probabilitate abundă. El se caracterizează prin aceea că are o *bază statistică suficient de largă*, ceea ce nu exclude — evident — o anumită proporție de erori. Deși erorile există, ele nu ne opresc — în cazuri judicios alese — să verificăm un diagnostic de probabilitate printr-o „probă terapeutică".

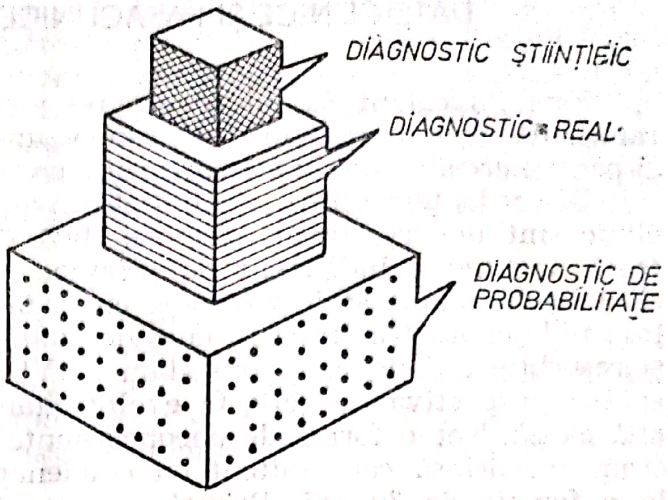


Fig. 2.4. „Etajele" diagnosticului.

Principala cauză obiectivă care stă la originea diagnosticului de probabilitate este *insuficiența mijloacelor de investigație;* cînd acestea sînt slabe, crește proporția cazurilor diagnosticate astfel. Și dacă, în general, rolul clinicianului este important în alegerea și dirijarea investigațiilor, în lipsa mijloacelor tehnice de explorare *crește considerabil aportul raționamentului medical* la precizarea diagnosticului. Cu informații specifice puține, trebuie bine cîntărite toate argumentele — *pro* și *contra* — în vederea formulării unui diagnostic de probabilitate, care să aibă cele mai multe șanse de a fi real.

Cele trei „etaje" ale diagnosticului (fig. 2.4) sînt mai mari sau mai mici nu numai în raport cu posibilitățile de explorare, ci și din alte motive obiective. Este cazul bolnavilor neexplorabili (senilitate avansată, cașexie, insuficiență severă cardio-respiratorie etc.). Dar mai intervin și alți factori care sporesc proporția diagnosticelor de probabilitate. Astfel, există situații cînd este sau apare imperioasă intervenția terapeutică, diagnosticul trebuind să fie amînat și, de aceea, insuficient fundamentat. Este cazul hemoptiziilor cu ITN, în care nu se examinează bronhoscopic decît după încetarea sîngerării (o prudență excesivă); în final, pe elemente puțin semnificative, se formulează un diagnostic de probabilitate. Situații asemănătoare generează unele afecțiuni acute, în care se intervine din prima zi cu antibiotice și se stabilește, atunci sau mai tîrziu, un diagnostic de probabilitate („pneumonie viro-bacteriană"), pentru care nu s-a făcut nici măcar o hemoleucogramă. Dar oricîtă urgență ar prezenta cazul, un minimum de investigații sînt necesare — chiar în paralel cu acțiunile terapeutice — mai ales cînd se administrează o medicație etiologică.

După cum se vede (și exemplele ar putea continua), diagnosticul de probabilitate se poate extinde și datorită unei exigențe scăzute din partea clinicianului. Or, o activitate clinică de calitate trebuie să tindă la încadrarea în „etajele" superioare, prin limitarea la maximum a incertitudinilor.

Scanned with OKEN Scanner

Este important să nu acordăm un credit excesiv datelor de laborator atît pentru *lipsa de fidelitate* a unora dintre ele (nespecifice), cît şi pentru *erorile de tehnică* care pot surveni.

Discordanţele dintre rezultatele investigaţiilor nespecifice şi tabloul clinic sînt uneori numai *aparente* (faţă de procesul pulmonar), dar alteori sînt *reale*. Indiferent de originea şi caracterul neconcordanţelor, clinicianul trebuie să le analizeze cu toată atenţia. Astfel, într-o tuberculoză pulmonară tratată şi în curs de stabilizare (negativare bacteriologică şi resorbţie radiologică), constatăm că VSH rămîne ridicată; este clar că analiza respectivă nu reflectă evolutivitatea leziunilor bacilare, ci are o altă cauză. Tot o formă de neconcordanţă aparentă este şi anemia hipocromă surprinsă concomitent cu o adenopatie treheobronşică bilaterală, la o femeie de 39 ani. Primele prezumţii au fost de malignitate, dar ulterior cazul s-a dovedit o sarcoidoză. În plus, bolnava făcea hemoragii genitale frecvente, nemărturisite la început, datorite unui fibrom uterin, hemoragii care explicau anemia.

Dacă în cazul unui nodul pulmonar solitar avem o VSH normală, putem înlătura natura neoplazică a formaţiunii? Evident că nu şi cu atît mai puţin la un subiect în vîrstă de 52 ani, bărbat, fumător, lipsit de antecedente pulmonare. Sau, într-un context clinico-radiologic de limfogranulomatoză malignă mediastinală, putem s-o infirmăm pe considerentul că lipseşte eozinofilia? Asemenea cazuri cu neconcordanţe reale sînt numeroase în practica pneumologică. Aşa, de pildă, ştim cu toţii cîte chisturi hidatice s-au operat cu reacţia Casoni negativă şi fără eozinofilie!

Important este ca aceste neconcordanţe, cunoscute bine, să nu vicieze diagnosticul şi atitudinea terapeutică. În general, dacă pentru hemogramă şi VSH — să zicem — există o evaluare realistă privind lipsa lor de specificitate, altele — tocmai prin aceea că sînt „specifice“ — induc în eroare frecvent.

Se acordă de multe ori o mare credibilitate examenelor micologice. Indiferent de tabloul clinic, o cultură pozitivă este luată drept dovadă de boală, urmată imediat de administrarea micostaticelor (cu siguranţă că cel puţin 2/3 din aceste tratamente sînt inutile). Exagerarea este frecventă în practica pneumologică şi te surprinde preluarea necritică a unor date de laborator, cînd este ştiută distanţa mare dintre saprofitism şi boală, distanţă care n-ar trebui să scape şi unui ochi mai puţin avizat. Diagnosticul de micoză-boală se stabileşte cu multă exigenţă, ţinînd seama de ansamblul tabloului clinic (vîrstă, tare organice, antecedente terapeutice, aspect bronhoscopic şi radiologic, serologie etc.) şi nu pe baza unei culturi pozitive!

Neconcordanţele cele mai importante prin consecinţele lor sînt acelea dintre tabloul clinic, pe de-o parte şi examenele bacteriologice, citologice şi histopatologice pe de altă parte; multe provin din erori de tehnică. În practica pneumologică întîlnim cazuri cu examen bacteriologic pozitiv pentru *b. Koch* (mai frecvent ex. microscopic) şi fără corespondent radiologic. Într-o asemenea situaţie clinicianul este obligat să repete examenul bacteriologic de cîteva ori, să solicite însămînţarea pe medii de cultură (nu orice bacil acido-alcoolo-rezistent este *M. tuberculosis*) şi să exploreze bolnavul bronhoscopic. Dacă emisiunea de bacili nu se repetă şi nu

Scanned with OKEN Scanner

apare nici vreo dovadă endobronșică de tuberculoză, atunci nici tratamentul nu are rost, dar se urmărește rezultatul culturilor. Întîlnim asemenea cazuri în bronșite și supurații cronice, examenele pozitive fiind uneori simple erori, alteori evidențiind germeni paratuberculoși. Cînd situația este inversă, adică examenele bacteriologice sînt negative, dar contextul clinico-radiologic sugerează tuberculoza, diagnosticianul experimentat se bizuie tot pe datele clinice; acestea, bine cunoscute și analizate, primează întotdeauna.

O răspundere deosebită implică rezolvarea neconcordanțelor dintre tabloul clinic și examenele citologice și histopatologice — dată fiind gravitatea diagnosticului de tumoră. Rezultatele negative (cînd există proces tumoral) se datoresc în primul rînd deficiențelor de recoltare a materialului patologic, iar rezultatele pozitive (cînd nu există un proces tumoral patent) provin din erori de tehnică sau de interpretare din partea examinatorului.

Multe cazuri, indiscutabil cancere bronhopulmonare, nu pot fi dovedite ca atare, deoarece:

— s-a recoltat sputa pentru examen citologic în perioade cu infecție supraadăugată, deci cu citoliză;

— nu s-au putut efectua bronhoscopie și biopsie bronșică;

— s-a efectuat bronhoscopie, dar nu s-a biopsat un fragment potrivit de mucoasă bronșică.

Repetarea, de multe ori, a examenului citologic — după remiterea bronhoreei purulente — este singura cale de a obține confirmarea; sau repetarea biopsiei bronșice. În lipsa dovezilor histopatologice, diagnosticul de tumoră malignă bronhopulmonară se sprijină pe tabloul clinico-radiologic și evoluția bolii. În pleureziile neoplazice diagnosticul citologic presupune de asemenea o corectă prelevare a lichidului (spre sfîrșitul evacuării) și repetarea examenului cu perseverență (uneori de 8—10 ori). Concomitent se fac investigații și pentru o tumoră primitivă: plămîn, prostată, sîn etc. În lipsa confirmării, diagnosticul se face ținînd seama de tabloul clinic și evoluția generală și locală (refacerea uneori foarte lentă a exsudatului și chiar o anumită stagnare — pot deruta).

Rezultatele histopatologice fals pozitive sînt cele mai grave, deoarece nu pot apărea în contrast flagrant cu tabloul clinic; efectuarea lor a fost sugerată de *ceva:* tuberculoză, supurație, sarcoidoză sau altele. Iată cazul unei femei de 34 ani, cu o condensare în Fowler, adenopatie de vecinătate și leziune endobronșică vegetantă. Boala debutase clinic cu tuse, în urmă cu două luni; starea generală relativ bine conservată. Biopsia bronșică a arătat țesut neoplazic, dar bronhologul nu confirma un aspect de malignitate; culturi venite mai tîrziu au evidențiat *b. Koch.* Rezultatul tratamentului antituberculos a fost rapid și foarte bun, diagnosticul de cancer dovedindu-se eronat. Dealtfel, împotriva acestuia pledau vîrsta, opinia bronhologului asupra aspectului local, starea generală și sexul — elemente care au și jucat un rol în prezumțiile diagnostice și instituirea tratamentului.

Un rezultat histopatologic similar s-a obținut și într-un caz de supurație bronhopulmonară prin corp străin, unde reacția mucoasei bronșice a fost exuberantă, vegetantă și obstructivă; biopsia a indicat și aici celule neoplazice. Dar, după extragerea corpului străin (cu ocazia bronhoscopiei) și după efectuarea unui tratament antiinfecțios susținut, s-au remis

Scanned with OKEN Scanner

toate leziunile bronhoparenchimatoase și s-a infirmat astfel și diagnosticul de proces malign.

În amîndouă cazurile s-au dezvoltat leziuni bronșice vegetante, a avut loc un intens proces de hiperplazie a mucoasei; probabil că această intensă proliferare frizează uneori malignitatea și poate induce în eroare examinatorul produsului patologic.

Clinicianul însă e dator să știe că toate investigațiile, inclusiv cele recunoscute ca specifice și exacte, au anumite *limite,* unele obiective (induse de aparatură și tehnica de lucru) și altele subiective (induse de examinator).

Pentru a încheia această parte, putem afirma că datele paraclinice neconcordante cu tabloul clinic trebuie verificate riguros și raportate neîncetat la ansamblul elementelor *clinice,* care — în general — *primează în elaborarea diagnosticului.*

PRELUAREA UNOR CAZURI DIAGNOSTICATE

Unii din bolnavii noștri au mai consultat în unități ambulatorii sau au fost internați și deci au un diagnostic, cel puțin unul prezumtiv. Este riscant însă ca aceste cazuri să fie preluate ca atare, adică gata etichetate. Și nu este vorba de minimalizarea altora, ci de existența unor factori obiectivi care pot induce erori de interpretare și de diagnostic: *specialitatea* celui care a examinat, *mijloacele de investigație* de care a dispus și *momentul* în care a examinat cazul.

Referitor la specialitatea examinatorului precedent, îl amintesc în primul rînd pe radiolog, care are — pe bună dreptate — un cuvînt greu în explorarea aparatului respirator. Este clar că fără radiologie nu putem face diagnostic pulmonar, dar uneori se practică un exces de descriere sau chiar se formulează un diagnostic pentru care mai sînt necesare și alte explorări. Astfel, nu sînt puține cazurile în care se exagerează prezentarea hilurilor („arborescente", „împăstate") și a desenului pulmonar („accentuat", „întărit", cu „îngroșări peribronhovasculare"). Dîndu-le o interpretare mai puțin fericită, ele pot deveni pe loc „virozã respiratorie", „bronșită cronică" sau „tabagică". Alteori, după descrieri ca cele de mai sus, plus transparență crescută, se trage concluzia de „scleroemfizem" (chiar termenul este contestabil).

Și alte aprecieri pot deveni derutante. Așa este cazul unui bărbat de 52 ani, cu sechele importante fibro-calcare în lobii superiori, care face un puternic puseu febril cu tuse și expectorație. După două săptămîni de evoluție proastă i se face un examen radiografic pulmonar (față și profil), însoțit de cuvenitul buletin: „leziune infiltrativă, pneumonică în segmentul Fowler drept, proiectată în hil, cu zonă de hipertransparență, pledînd fie pentru supurație, fie pentru un proces cronic proliferativ". În realitate era o tuberculoză reactivată după 12 ani, excavată și intens baciliferă, iar buletinul radiologic conținea trei inexactități: (1) *supurația* nu avea ca suport o imagine clasică hidro-aerică și nu era nici proces (2) *cronic* (3) *proliferativ,* pentru motivul că debutase recent, într-un context evident de sechele tuberculoase. Aceste aprecieri sînt riscante mai ales cînd parvin unor specialiști mai puțin familiarizați cu radiolo-

Scanned with OKEN Scanner

gia aparatului respirator (medici de medicină generală, internişti etc.), care şi le pot însuşi ca atare.

Din unele servicii medicale se transferă bolnavi cu diagnosticul de tuberculoză pulmonară, care de multe ori nu se confirmă. Se ajunge la acest diagnostic de obicei prin exagerarea importanţei unor *antecedente tuberculoase* personale sau familiale, subestimîndu-se tabloul clinico-radiologic şi absenţa bacililor din spută. Alteori sînt dirijaţi din serviciile ambulatorii bolnavi cu simptome *aparent* pulmonare (tuse, „nod în gît", sufocări) şi cu diagnostic prezumtiv de „bronşită cronică" sau „astm bronşic". Unele sînt infecţii ale căilor aeriene superioare (rinosinuzite şi faringite), iar altele se dovedesc, în special la femei, stări de spasmofilie, cu spasm laringian (simulează sufocările astmatice). Un alt diagnostic, formulat cu destulă uşurinţă datorită frecvenţei bolii, este acela de cancer pulmonar sau de pleurezie neoplazică. De cele mai multe ori eroarea este generată de factorii *sex* şi *vîrstă* (bărbaţi vîrstnici); în realitate procesul poate fi tuberculos, cu evoluţia torpidă pe care o îmbracă la bătrîni.

O atenţie deosebită trebuie acordată cazurilor care provin din servicii cu posibilităţi reduse de investigaţie, datorită cărora diagnosticul nu este întotdeauna cel real. Dintre mijloacele de explorare care lipsesc, în special două determină diagnostice eronate sau insuficient fundamentate: investigaţia bronhologică şi aceea funcţională. Aşa se explică întîrzieri în diagnosticul tumorilor sau, dimpotrivă, prezumţie falsă de cancer bronşic; hemoptizii cu origine neelucidată; anomalii congenitale rămase necunoscute; cazuri de corpi străini intrabronşici consideraţi altceva (cancer, pneumonie cronică, tuberculoză etc.) şi nerezolvate; bronşiectazii nediagnosticate sau numai bănuite, ca şi micoze, stenoze bronşice, condensări atelectatice etc. Iar lipsa mijloacelor de explorare a funcţiei pulmonare face dificil sau imposibil diagnosticul corect al bronşitelor dispneizante, al astmului bronşic, al emfizemului obstructiv sau al fibrozelor interstiţiale difuze. Pentru unele din aceste boli sau sindroame, un clinician experimentat poate să întrevadă un diagnostic de probabilitate, dar nu-i destul; trebuie *dovada*. Fără ea nu-i posibil nici gestul terapeutic ferm.

Se spune, pe drept cuvînt, că ultimul medic consultat a fost cel mai bun, ca şi ultimul medicament; evident, cînd este o boală cu evoluţie favorabilă. În practica pneumologică lucrurile se petrec la fel, numai că, în general ne referim la cazurile cronice (ele trec prin mai multe „mîini"), dintre care — unele — au un prognostic nesatisfăcător. Aşa este cazul unui bărbat în vîrstă de 66 ani, care a făcut un mic episod febril, cu tuse şi jenă la baza hemitoracelui drept; prima radiografie arăta o accentuare a desenului pulmonar în lobul inferior drept, însoţită de opacităţi micronodulare imprecis conturate. Diagnosticul de „pneumopatie virală", care s-a formulat atunci era plauzibil, doar că evenimentul se petrecuse vara (argumentul epidemiologic lipsea) şi bolnavul era mai dispneic decît trebuia... După trei săptămîni procesul se extinsese la ambii plămîni, dispneea şi astenia s-au accentuat foarte mult şi diagnosticul final *(post mortem)* a fost de carcinoză miliară, cu origine probabil bronşică. Într-un asemenea caz nu e greu ca, după cîteva săptămîni de evoluţie, să fie abandonată ideea de „viroză" şi în general de orice pneumopatie *acută*. Dar examinatorii „de-a doua mînă" sau „de-a treia" au mai avut şi avantajul de a constata agravarea proce-

Scanned with OKEN Scanner

sului, ceea ce restrînge mult eventualităţile diagnostice chiar în cadrul bolilor *cronice*.

Aceste avantaje există întotdeauna, numai că trebuie cunoscute şi valorificate. Aşa, de pildă, sînt bolnavi care fac repetate „congestii pulmonare" pe acelaşi teritoriu. După două sau trei asemenea episoade, un clinician conştiincios sesizează semnificaţia *repetării* şi a *topografiei* şi, tot din anamneză, constată producerea lor cu precădere în sezonul rece, împreună cu altă manifestare constantă: *bronhoreea purulentă*. În felul acesta suspiciunea de bronşiectazie în focar este bine întemeiată şi rămîne să fie dovedită. Avantajul de a nu fi primul examinator se vădeşte uneori şi în cazul tuberculozei pulmonare cu debut acut (frisoane, febră, tuse, dureri toracice); datorită acestui tablou clinic, poate fi considerată şi tratată ca o pneumopatie nespecifică. Abia evoluţia clinică trenantă şi persistenţa imaginii radiologice îndreaptă bănuielile în altă direcţie.

Ca regulă generală, *un caz cu diagnosticul enunţat nu trebuie considerat şi definitiv lămurit*. Cînd se preia un asemenea bolnav, este necesar să fie reluate şi anlizate toate datele clinice şi paraclinice disponibile, ca şi evoluţia (uneori foarte importantă), pentru a identifica *dovezile* care fac plauzibil diagnosticul formulat; fără aceste dovezi, orice îndoieli şi prezumţii noi sînt justificate.

INVESTIGAŢII FĂRĂ FINALITATE

Aici sînt de luat în considerare două categorii de explorări: unele care nu slujesc *diagnosticului* şi altele, care — deşi ar fi utile pentru diagnostic — nu-i slujesc *bolnavului*.

Ştim că numeroase investigaţii de rutină, în special biochimice, se execută aproape indiferent de cazul clinic şi de specificul serviciului; o bună parte dintre ele n-au nici o semnificaţie pentru diagnostic şi continuă, totuşi, să fie făcute. Dar nu despre ele este vorba, ci despre explorările „specifice", adecvate aparatului respirator, care — şi ele — pot fi utilizate nejudicios sau chiar inoportun.

Examenul radiologic reprezintă, în patologia pulmonară, investigaţia cea mai des folosită, fiind şi indispensabilă oricărui diagnostic corect, Uneori însă se constată un exces de asemenea examene, cu intenţia — parcă — de a suplini alte investigaţii. Aşa, de exemplu, poţi întîlni cazuri de pleurezie pentru care s-au făcut 2—3 radiografii la intervale relativ mici de timp, dar nu s-a practicat o puncţie exploratoare. În acelaşi sens este de menţionat cazul unei muncitoare dintr-o întreprindere de topit şi prelucrat cînepa, căreia — în decurs de 7 luni — i s-au făcut 5 radiografii pulmonare, deşi aspectul era nemodificat de la una la alta (accentuarea desenului pulmonar şi micronodulaţie 1/2 inferioară bilateral); în schimb, erau neînsemnate explorările etiologice şi funcţionale, obligatorii pentru alveolita ei alergică.

Patologia mediastinului şi în special adenopatia traheo-bronşică bilaterală generează frecvent o amplă investigaţie radiologică, mai ales cînd nu există posibilitatea examenului bronhoscopic. Se ajunge uneori, prin tatonări şi repetare, la peste 10 clişee radio-tomografice, ceea ce nu implică neapărat şi eficienţă diagnostică. Aceasta se poate obţine cu

Scanned with OKEN Scanner

5 clişee: radiografie de faţă, profil şi 3 secţiuni în plan bronşic, care permit aprecierea corectă a raporturilor anatomice şi a răsunetului pe conductele traheo-bronşice. Dacă pentru adenopatia traheo-bronşică sînt importante tomografiile în plan frontal (evidenţiază „complexul ganglio-bronşic"), asemenea secţiuni sînt practic inutile pentru tumorile din mediastinul anterior sau posterior. În asemenea cazuri sînt necesare secţiuni sagitale, care — pe lîngă radiografia de profil — aduc detalii suplimentare privind topografia şi raporturile cu organele intratoracice. În legătură cu explorarea radiologică, clinicianul trebuie să reflecteze mereu şi la evitarea examenelor inutile, la *iradierea minimă* a bolnavului.

O investigaţie mult contestată, pe bună dreptate, este antibiograma florei bacteriene nespecifice din *spută* (flora „banală"), care — aşa cum se face în majoritatea laboratoarelor — nu clarifică diagnosticul bacteriologic şi nu slujeşte nici tratamentului. S-a demonstrat şi se ştie că, efectuată *global* din sputa eliminată ca atare, antibiograma nu are valoare; cu toate acestea, încă se practică, inutil, pe scară largă şi se ţine seama de rezultatele ei. Fără „decontaminarea" sputei de secreţiile oro-faringiene, fără identificarea fiecărui germen şi fără teste *separate* de patogenitate şi de sensibilitate la antibiotice nu poate fi vorba de o explorare bacteriologică serioasă, utilizabilă.

După cum ar fi lipsit de sens ca, într-o tuberculoză pulmonară dovedită bacteriologic, să se controleze lunar, radiografic şi tomografic, evoluţia leziunilor sub tratament, să reflectăm serios şi cînd e vorba — într-un caz asemănător — de explorarea bronhoscopică în scop diagnostic; în tuberculoza pulmonară secundară examenul bronhoscopic trebuie limitat în general la cazurile neconfirmate bacteriologic (ar putea aduce un plus de informaţii). Altfel examenul este un lux, deoarece nu mai slujeşte diagnosticului (numai în cazuri bine selecţionate investigaţia poate fi utilă). La fel de parcimonioşi trebuie să fim cu examenul bronhoscopic în bronşitele cronice patente, difuze, deoarece explorarea ar aduce informaţii dinainte ştiute (inflamaţia mucoasei, secreţii). Inutilă s-ar putea dovedi bronhoscopia şi în cazurile de hemoptizie fără modificări radiologice pulmonare, dacă examenul se efectuează după încetarea *completă* a sîngerării, cînd — de multe ori — nu se mai poate vedea nici dacă aceasta s-a produs în arborele bronşic drept sau stîng. Tot aşa, nu este deplin justificată o bronhografie într-un plămîn distrus ce urmează a fi rezecat (plămîn opac posttuberculos cu supuraţie cronică, „rece" d.p.v. scintigrafic), ci în arborele bronşic contralateral, ca investigaţie obligatorie în cadrul „inventarului morfo-funcţional" pentru plămînul restant. Pe cînd în plămînul distrus ce putem găsi? Profunde modificări de statică şi calibru bronşic, previzibile.

Utilizarea investigaţiilor este limitată uneori de starea critică a bolnavului şi/sau de riscul pe care-l comportă manevra respectivă. Astfel, oricine se reţine de la bronhoscopie în cazuri de insuficienţă cardiacă decompensată, în cancerul generalizat, în stări de caşexie, în insuficienţa respiratorie gravă etc.; evidenţa acestor situaţii extreme nu creează nimănui îndoieli.

Dar sînt şi altfel de cazuri — să zicem la limită — asupra cărora e bine să reflectăm de cîte ori se ivesc. În acest sens este elocventă evoluţia unui bolnav în vîrstă de 32 ani, bănuit de o fibroză interstiţială difuză. Erau destule elemente clinico-radiologice pentru această prezumţie, la care se adăuga o disfuncţie ventilatorie restrictivă cu reducerea

Scanned with OKEN Scanner

Vmx ind cu 45%. Pentru precizarea diagnosticului s-a practicat o biopsie pulmonară, care a confirmat fibroza difuză interstițială. Dar, ca urmare a toracotomiei (simfiză pleurală, limitarea mișcărilor hemidiafragmului respectiv) bolnavul a mai pierdut 30% din Vmx ind existentă în momentul intervenției, devenind un invalid respirator; a fost *prețul* pentru un diagnostic științific! Era oare necesar, i-a folosit bolnavului? Desigur, *nu*. Cu datele clinico-radiologice existente și cu o explorare funcțională completă (inclusiv teste de mecanică pulmonară și de transfer gazos, care lipseau), se putea afirma sindromul de „plămîn rigid", de alterare a interstițiului. Era suficient ca să permită, de asemenea, instituirea corticoterapiei, care dealtfel, a și urmat după cunoașterea diagnosticului.

O investigație nerecomandabilă este și bronhografia în caz de bronșită cronică obstructivă (pentru diagnostic nu aduce elemente importante), mai ales dacă există și componenta bronhospastică; riscul de a declanșa o criză de dispnee paroxistică cu insuficiență respiratorie acută e mare și poate avea urmări grave. Asemenea explorări riscante fără un avantaj real pentru bolnav se întîlnesc destul de des și nu este locul să detailăm.

Oricum, în cazurile cînd este discutabilă oportunitatea unei investigații — care nu-i complet anodină (toracotomie exploratoare, bronhoscopie, bronhografie, mediastinoscopie etc.) — trebuie formulată întrebarea: folosește bolnavului? (ca finalitate terapeutică). Numai dacă răspunsul este — *fără rezerve* — pozitiv, putem întreprinde explorarea respectivă. În principiu, o anumită investigație implicînd riscuri mari în cazul dat, nu trebuie practicată dacă nu se întrevede un *beneficiu terapeutic;* în asemenea situații nu primează acuratețea diagnosticului. Folosind alte cuvinte, *primum non nocere!* — dacă altceva nu putem face uneori.

Scanned with OKEN Scanner

3

ASPECTE MORFOGENETICE ŞI MORFOLOGICE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Bolile cronice obstructive ale plămînului au drept trăsătură esenţială şi comună un proces obstructiv cu caracter difuz, variat ca patogeneză şi localizare în diversele etaje ale căilor aeriene. Cu toate că mecanismul de producere a obstrucţiei este diferit, în acest sindrom au fost cuprinse: bronşiolita, bronşita cronică, emfizemul şi astmul. Incidenţa reală şi delimitarea acestor afecţiuni sînt relativ greu de stabilit pentru că diagnosticul se bazează în general pe datele clinice. Agenţii cauzali care determină modificări inflamatorii ale pereţilor bronşici sînt: substanţele chimice, gazele din atmosferă şi îndeosebi fumul de tutun, bacteriile, virusurile, condiţiile atmosferice (frigul şi umiditatea), tulburările metabolice. Poluarea atmosferică cu particule joacă un rol important în adsorbţia şi pătrunderea gazelor în căile aeriene. De asemenea, fumatul este apreciat ca unul din principalii factori în producerea bronşitei cronice. La marii fumători, Palmer (1954), Oswald şi Medvei (1955), Thurlbeck şi Angus (1964), Ryder şi colab. (1971) au constatat acelaşi tip de modificări ca în bronşita cronică, constînd în hiperplazia şi hipertrofia glandelor bronşice şi a celulelor mucipare din epiteliul de înveliş.

Temperatura şi umiditatea din atmosferă sînt încriminate ca printre cele mai importante cauze ale bronşitei. Johnstone (1961) insistă asupra legăturii dintre efectele ceţii şi poluării atmosferei în apariţia bolii, încriminînd ca mecanism dizolvarea moleculelor de SO_2 în picăturile de apă şi formarea de acid sulfuric datorită acţiunii catalizatoare a urmelor de mangan, fier, cupru şi săruri de staniu. Acestor condiţii li se mai adaugă uneori şi un factor genetic. Bernard şi colab. (1962) au arătat că, la unii pacienţi cu bronşită cronică, există o modificare a conţinutului în clor şi sodiu din sudoare, similară bolnavilor de mucoviscidoză. Modificările care se produc în aceste cazuri în cantitatea şi calitatea mucusului bronşic, la care se mai adaugă şi perturbarea mecanismului de transport mucociliar, determină stagnarea secreţiilor şi reţinerea bacteriilor şi a altor agenţi nocivi. Recăderile infecţioase ale bronşitei cronice sînt cauzate frecvent de virusuri, cele din grupul sinciţial fiind mai obişnuite (Carilli şi colab. 1964).

Virusurile gripale determină de asemenea leziuni bronşice severe care facilitează grefarea şi dezvoltarea infecţiilor bacteriene.

DEFINIREA BRONȘITEI CRONICE

Caracterul clinic dominant care definește bronșita cronică este expectorația datorită hipersecreției celulelor din mucoasa bronșică și a glandelor din submucoasă. Secreția bronșică poate avea un aspect mucos sau mucopurulent, manifestîndu-se în pusee intermitente sau continue pe o durată mai lungă de timp. Lynne Reid (1970) insistă asupra hipersecreției de mucus în definirea bronșitei, pe care o consideră ca un răspuns inflamator, chiar în absența altor semne de inflamație. Se apreciază că bronșita cronică se caracterizează prin hipersecreție de mucus cu tuse și expectorație, atingînd ca frecvență majoritatea zilelor dintr-o perioadă de cel puțin 3 luni pe an, în cursul a 2 ani succesivi. Există o alternanță de episoade cu expectorație purulentă și fenomene obstructive și episoade cu spută nepurulentă și absența semnelor de obstrucție bronșică. Modificarea morfologică principală este hipertrofia și hiperplazia glandulară și creșterea numărului de celule mucipare. Unele modificări se produc și în structura biochimică a mucusului. Hipersecreția începe în căile aeriene mari care în mod normal sînt sterile, fără asocierea obligatorie, după cum susține L. Reid (1980), a unui substrat infecțios. Însăși prezența bacteriilor nu ar constitui întotdeauna factorul cauzal indispensabil. Cu timpul se produce un exces de mucus și în căile aeriene mici, determinînd instalarea sindromului obstructiv manifest. Pentru că hipertrofia glandulară însoțită de hipersecreție nu constituie, în general, singurul caracter morfologic, Micheline Levame și colab. (1973) au propus ca definire anatomică a bronșitei cronice o fibroză difuză sau dispersată, sistematizată și nespecifică, cu distrucția totală sau parțială a structurilor pereților bronșici. Hipertrofia elementelor muco-secretorii nu mai apare astfel ca o modificare unică pentru definirea procesului bronșitic. Această din urmă definiție se bazează exclusiv pe aspectele morfologice constatate pe biopsii, piese de exereză și autopsie.

MODIFICĂRI MORFOLOGICE ÎN BRONȘITA ȘI BRONȘIOLITA ACUTĂ

La adult este mai frecventă infecția acută a căilor aeriene mari, fără modificări obstructive. La copilul mic în schimb, infecția căilor aeriene este dominată de obstrucția inflamatorie a bronhiilor mici și bronhiolelor cu dopuri muco-purulente care determină un sindrom funcțional sever. Bronșiolita acută, îndeosebi dacă apare într-un plămîn indemn, se vindecă în general fără urmări. Dacă exsudatele inflamatorii parietale și intraluminale nu se resorb, dopurile mucoide se organizează, se dezvoltă fibroza pereților și asistăm la instalarea stenozelor bronhiolare și scoaterea din funcție a unui teritoriu pulmonar mai mult sau mai puțin întins.

Procesele inflamatorii se produc la toate nivelele arborelui bronșic, cu consecințe variate, determinate de diferențele anatomice existente între bronhiile mari și căile aeriene mici. Inflamația acută poate fi limitată la bronhiile mari și mijlocii. Mucoasa este edemațiată, congestionată și acoperită cu secreție. Secreția are în faza de debut un caracter mucos, după care devine mucopurulentă sau franc purulentă, de culoare galben-

Scanned with OKEN Scanner

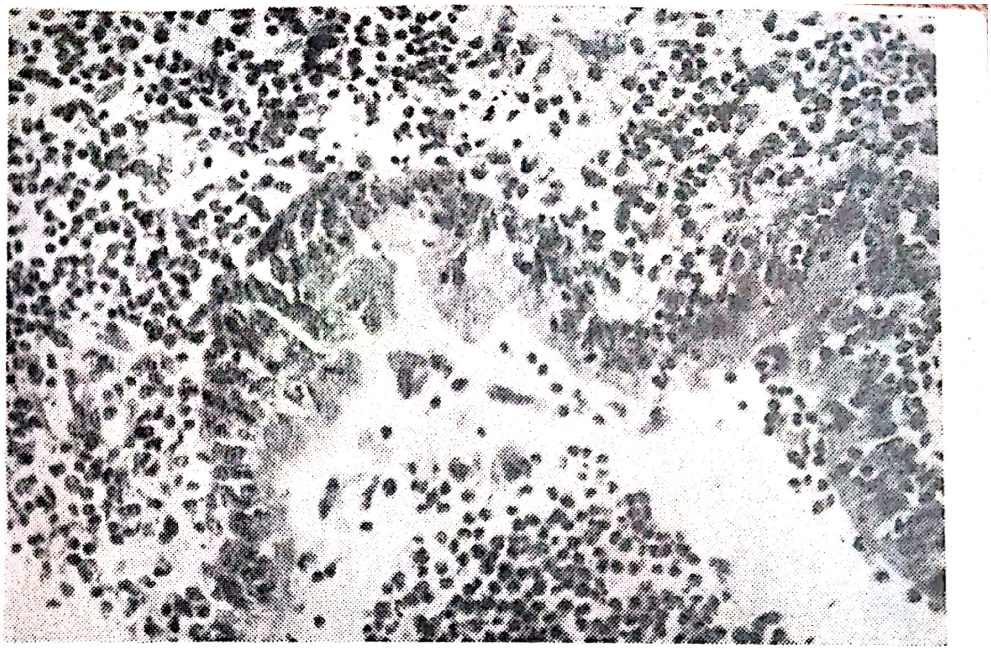


Fig. 3.1. Bronhie cu infiltrare granulocitară a peretelui (Masson, ×200).

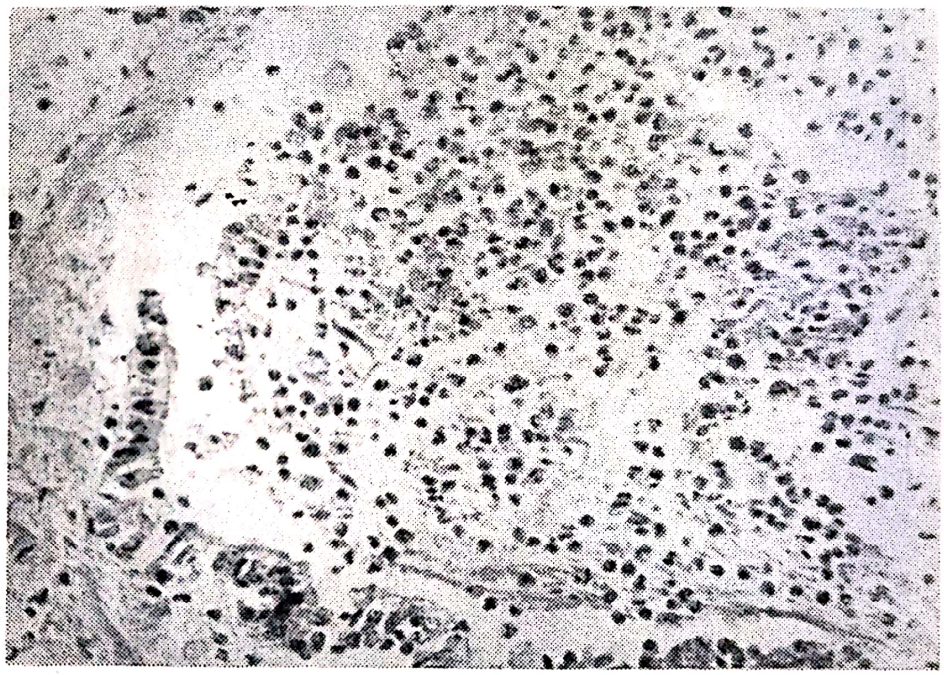


Fig. 3.2. Reacție granulocitară marcată, cu leziuni distructive ale pereților bronhiolari (Masson, ×200).

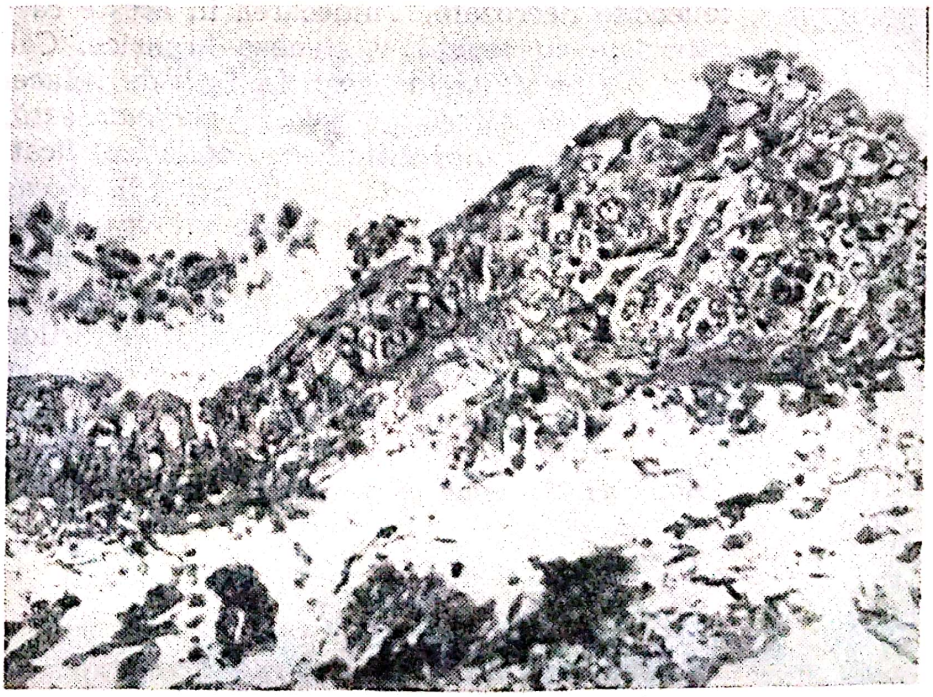


Fig. 3.3. Metaplazie pavimentoasă a epiteliului cilindric bronșic (Masson, ×200).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3.4. Hiperplazia epiteliului bronşic cu pluristratificare (Masson, stg. ×100, dr. ×200).

verzuie, vîscoasă. Ea conţine o cantitate variată de epitelii descuamate, granulocite, detritusuri celulare şi bacterii. Pereţii bronhiei prezintă o reacţie difuză granulocitară care infiltrează adesea şi epiteliul mucoasei (fig. 3.1). Epiteliul de suprafaţă poate rămîne intact sau se descuamează pe zone mai mult sau mai puţin întinse, interesînd adesea şi stratul bazal. Mai rar, ulcerarea mucoasei se asociază cu lezarea părţilor profunde ale pereţilor bronşici (fig. 3.2). În glande şi în celulele mucipare creşte cantitatea de secreţie. De cele mai multe ori modificările inflamatorii retrocedează şi bronşita acută se vindecă prin *restitutio ad integrum*. În infecţiile piogene severe sau în viroze urmate de infecţii bacteriene pot apărea leziuni de bronşită hemoragică şi necrotizantă. Pereţii bronhiilor se ulcerează pînă la nivelul straturilor profunde, iar ulceraţiile se acoperă cu membrane de fibrină care conţin epitelii şi leucocite necrozate. Vindecarea în aceste cazuri se face prin scleroze cicatriciale cu reacţii şi stenoze bronşice. Căile aeriene mai mici pot fi total obliterate şi distruse. În faza de refacere epiteliul de pe suprafaţa lezată poate suferi *metaplazia pavimentoasă,* proces care constă în înlocuirea epiteliului cilindric pseudostratificat cu un epiteliu pavimentos stratificat de tip epidermoid (fig. 3.3). Această modificare este similară celei care se produce în inflamaţia cataralâ cronică la persoanele care trăiesc în zonele cu poluare atmosferică intensă şi la marii fumători. În aceste cazuri modificările metaplazice au însă un caracter mai difuz, putîndu-se extinde şi în orificiile ducturilor glandelor mucoase bronşice. Pe lîngă metaplazie se poate produce şi o hiperplazie a epiteliului, în care unele elemente celulare iau aspecte atipice (fig. 3.4). Mai rar, în infecţiile bronşice cronicizate se pot forma polipi granulomatoşi inflamatori. Ei apar ca tumorete roşii, netede care pot produce obstrucţii

Scanned with OKEN Scanner

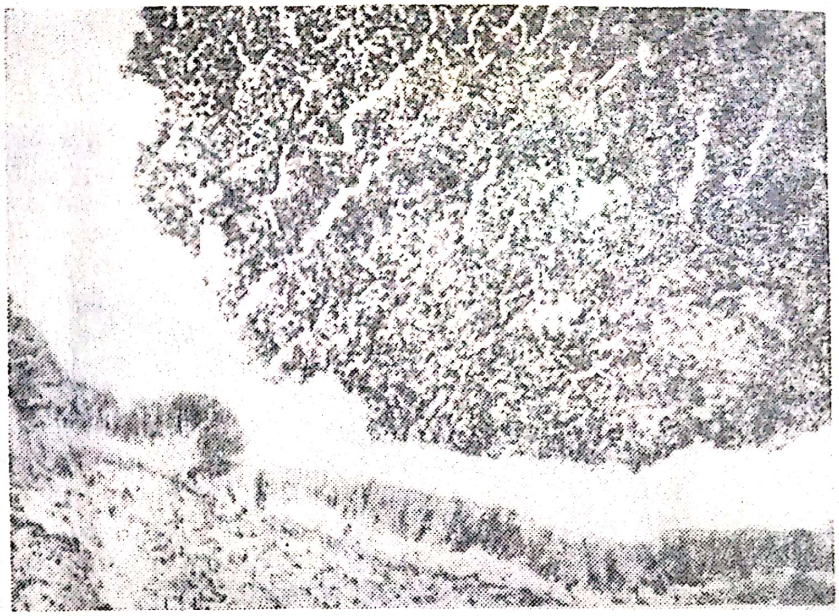


Fig. 3.5. Dop purulent endobronhiolar (Masson, ×200).

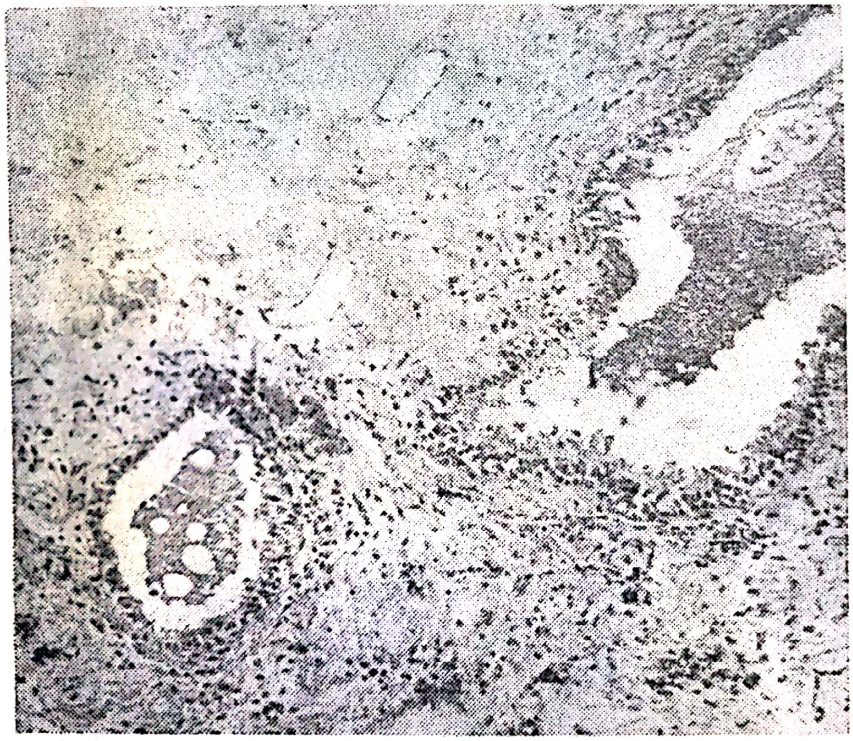


Fig. 3.6. Dopuri mucoide endobronhiolare (H.E., ×160).

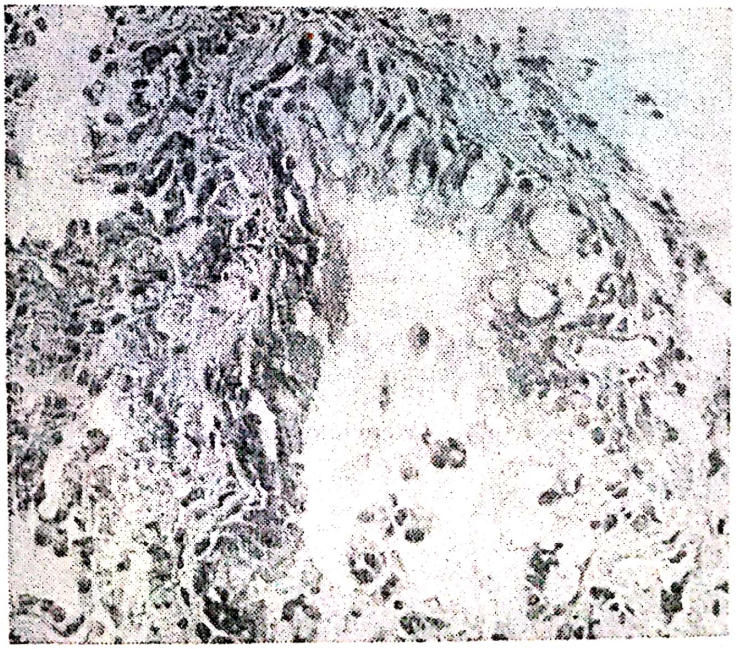


Fig. 3.7. Frecvente elemente mucipare în epiteliul bronhiolar (H.E., ×400).

Scanned with OKEN Scanner

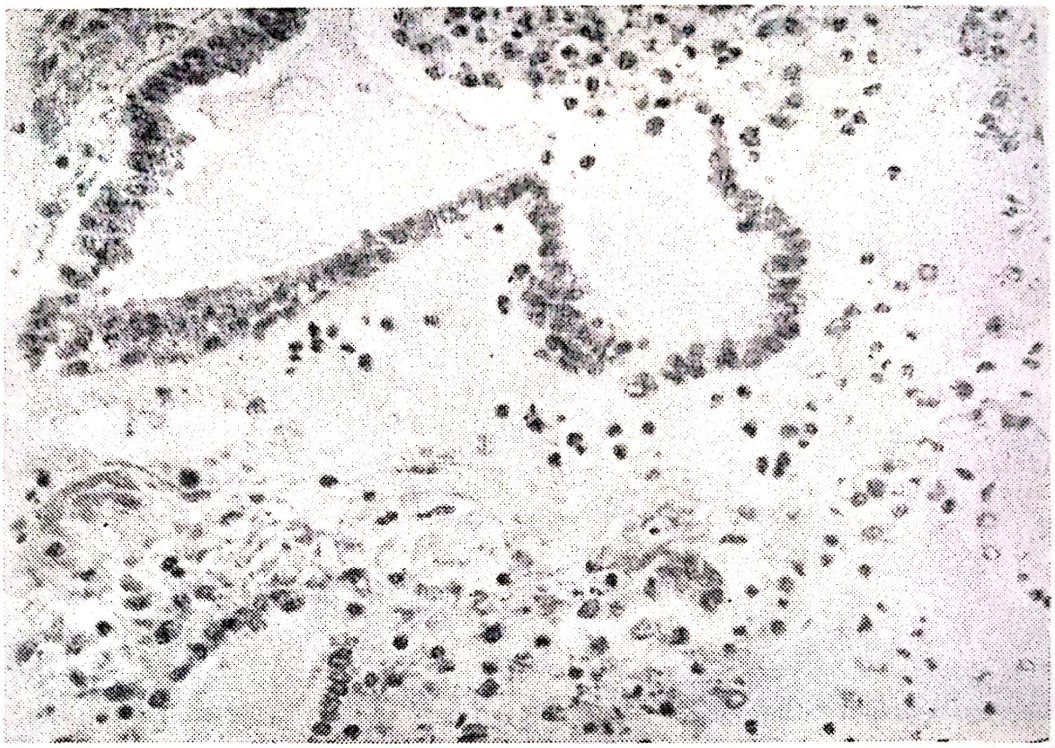


Fig. 3.8. Alveolită fibrino-leucocitară peribronhiolară (Masson, ×200).

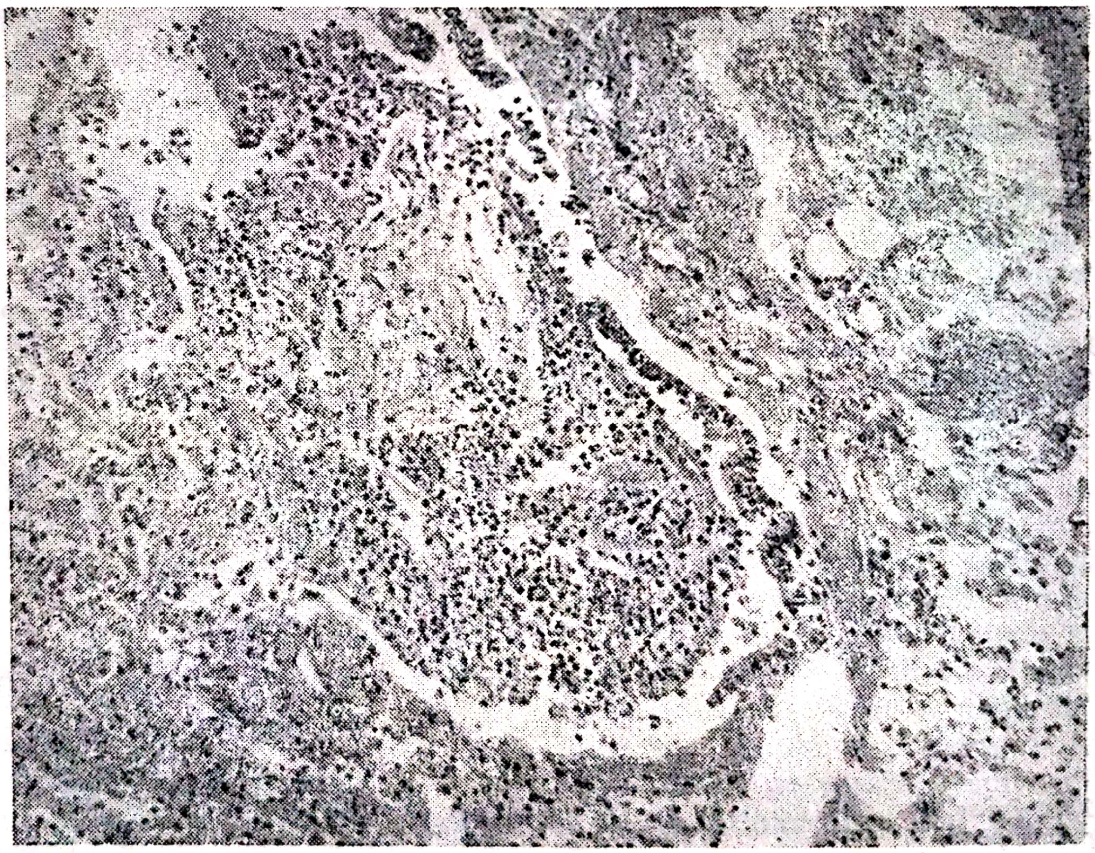


Fig. 3.9. Bronhiolă cu conţinut fibrino-leucocitar în curs de organizare (H.E., ×160).

Scanned with OKEN Scanner

parțiale ale bronhiilor. Sînt acoperite de epiteliu ciliat hiperplazic sau metaplazic și au stroma infiltrată cu elemente inflamatorii.

La copii și vîrstnici, bronșita acută se asociază frecvent cu procese de *bronșiolită*. Bronhiolele sînt umplute cu dopuri gălbui mucoide sau mucopurulente (fig. 3.5 și 3.6). Apar numeroase celule mucipare deși în mod obișnuit epiteliul bronhiolar este aproape complet lipsit de astfel de celule (fig. 3.7). Pereții bronhiolari sînt infiltrați cu numeroase leucocite care disociază epiteliul și pătrund și în lumen. În jurul bronhiolelor terminale și respiratorii se produc leziuni de alveolită fibrinogranulocitară (fig. 3.8). În general procesul se vindecă prin resorbția exsudatului bronhiolar și peribronhiolar. În infecțiile virale leziunile pot fi foarte severe, producîndu-se necroza epiteliului cu distrucția aparatului ciliar și imposibilitatea de eliminare a secrețiilor acumulate. Bronhiolele se obstruează astfel cu dopuri de fibrină și resturi celulare. Regenerarea epiteliului este destul de lentă. Refacerea stratului bazal durează 2—4 zile, iar a elementelor ciliate aproximativ 15 zile (Wohl și Chernick, 1978). Uneori epiteliul regenerat apare stratificat și lipsit de cili. Dacă leziunile au un caracter difuz și sînt bilaterale, există pericolul insuficienței respiratorii acute prin blocarea unui număr mare de bronhiole. Prin cronicizare apare riscul obliterării bronhiolelor datorită organizării fibroase a exsudatelor fibrino-leucocitare. *Bronșiolita obliterantă* se produce frecvent ca o complicație a bronșiolitei virale (cu virusuri gripale, adenovirusuri, virusuri sincițiale respiratorii) și după inhalare masivă de gaze iritante (bioxid de azot, amoniac etc.).

Macroscopic, plămînii conțin noduli frecvenți, relativ duri, cu diametrul de cîțiva milimetri. Microscopic, bronhiolele terminale și respiratori conțin mase polipoide de țesut de granulație în diferite faze de organizare conjunctivă (fig. 3.9). Ele se dezvoltă din peretele bronhiolar în care epiteliul și stratul musculo-elastic au fost distruse, putînd fi tapetate cu un monostrat de epiteliu aplatizat. Acestor modificări li se poate adăuga o reacție inflamatorie cronică peribronhiolară. Bronșiolita obliterantă a fost reprodusă și experimental la iepure de Moran și Hellstrom (1958) prin injectare intratraheală de acid azotic 1%. Obliterarea bronhiolelor cu țesut fibro-granulomatos a putut fi evitată prin administrare de antibiotice și cortizon.

MODIFICĂRI MORFOLOGICE ÎN BRONȘITA ȘI BRONȘIOLITA CRONICĂ

În fazele incipiente mucoasa bronșică este edematiată și prezintă o activitate hipersecretorie. În mod normal pereții bronșici secretă o anumită cantitate de mucus, foarte redusă cantitativ pentru a fi eliminată ca expectorație. Mucusul este produs de celulele secretorii (seroase și mucoase) ale epiteliului bronșic și glandelor din submucoasă. Volumul glandelor este de aproximativ 40 ori mai mare decît al celulelor mucosecretorii din epiteliul mucoasei (4 ml față de 0,1 ml). Celulele sintetizează granule de glicoproteine acide, glicoproteine neutre sau ambele tipuri de granule. Dintre cele acide, unele conțin acid sialic (sialomucine), altele sînt sulfatate (sulfomucine). În condiții patologice, crește concentrația de glicoproteine din mucus, fără să apară și modificări calitative.

Scanned with OKEN Scanner

Concomitent crește și cantitatea de componente serice și fluid tisular din expectorație, datorită exsudării de plasmă și edemului structurilor bronșice. În bronșita cronică se hipertrofiază întîi glandele bronșice, după care crește numărul celulelor mucipare din epiteliu atît în bronhiile mari cît și în cele mici. Hiperplazia elementelor mucipare din bronhiole se însoțește și de apariția tulburărilor funcționale datorită calibrului lor redus. Între hipertrofia glandulară și hiperplazia celulelor mucipare nu există întotdeauna un paralelism. Aceasta explică și faptul că nu se poate face întotdeauna o corelație între cantitatea și durata producției de spută și gradul de perturbare funcțională. Astfel, sînt bolnavi care expectorează mult fără să aibă tulburări majore, în timp ce la alții care produc o cantitate mică de spută, predomină sindromul funcțional. Infecțiile bacteriene dau secreției un aspect muco-purulent sau purulent, însoțindu-se de distrucții ale pereților bronșici și bronhiolari. Mai tîrziu mucoasa bronhiilor mari devine purpurie, catifelată sau granulară (mucoasă hipertrofică) sau subțire, palidă și netedă, cu pliuri cenușii longitudinale și transversale (mucoasă atrofică).

În bronșita cronică se produc modificări importante care interesează în măsură variată diversele structuri parietale: epiteliul mucociliar, fibrele elastice și de colagen, fibrele musculare, glandele muco-seroase și cartilajele. În epiteliu diminuează numărul de celule ciliate și crește numărul de celule mucipare.

Uneori bronhiile mici și bronhiolele sînt tapetate aproape în întregime cu celule mucipare. Parcelar, se produc modificări hipoplazice și metaplazie pavimentoasă. Datorită acestor modificări mucusul se acumulează într-un mare număr de bronhii și bronhiole ajungînd pînă la nivelul alveolelor. Modificările epiteliale se însoțesc de edem și umflarea membranei bazale. Wright și Stuart (1965) au arătat că edemul cronic din pereții bronhiilor mari formează microvezicule în zona de atașare a epiteliului la membrana bazală. Aceasta poate duce la descuamare parțială a epiteliului bronșic. Suprafața endobronșică devine mai netedă, iar prin lărgirea spațiilor intercelulare crește posibilitatea absorbției de către epitelii a substanțelor nocive din aerul inspirat (gaze toxice, produși din fumul de tutun etc.). În depresiunile care se formează, se acumulează bacterii, hematii, macrofage și mucus. În alte zone, mucoasa apare denudată sau cu modificări de metaplazie pavimentoasă și displazie. Cînd leziunile sînt foarte avansate, pereții bronhiolari se subțiază mult și apar formați doar din stratul de celule mucipare, care vin în contact pe versantul extern, parenchimatos, cu celulele alveolare. Uneori se creează comunicări patologice bronhiolo-alveolare. Modificările focale explică în parte absența temporară a tulburărilor funcționale, dar ilustrează și pericolul bolii pulmonare obstructive care devine incurabilă înainte de apariția simptomelor clinice. În afară de modificările menționate, Ebert și Terracio (1975) au constatat și reducerea numărului celulelor Clara care secretă faza fluidă (solul) din structura mucusului. Astfel, viscozitatea secreției crește contribuind și ea la obstrucția bronhiolelor.

Procesul reparator constă în formarea de țesut fibrogranulativ și cicatricial. Cicatrizarea căilor aeriene mici are de obicei un caracter focal, dînd naștere la stenoze multiple și obstrucția bronhiolelor. Unele bronhii mici și bronhiole respiratorii pot fi distruse total, altele se subțiază și se dilată. În infecțiile severe, extinderea peribronhiolară a le-

Scanned with OKEN Scanner

ziunilor afectează și ramuri din vasele bronșice și pulmonare. Distrugerile structurale produse de puseele repetate de bronșită determină modificări bronhografice în căile aeriene distale, constînd în lipsa de umplere a bronhiolelor periferice cu substanță de contrast, formarea de pungi în care se acumulează substanța și aspectul de unghi ascuțit al segmentelor terminale ale bronhiilor. În afara infecției, hipersecreția glandulară și acumularea mucusului pot apărea și în condițiile de hiperemie bronșică care însoțește congestia pasivă cronică a plămînului. Dacă nu se asociază și un proces infecțios, transsudarea de lichid prin mucoasa bronșică edemațiată determină formarea unui exsudat bronșic mucoid apos.

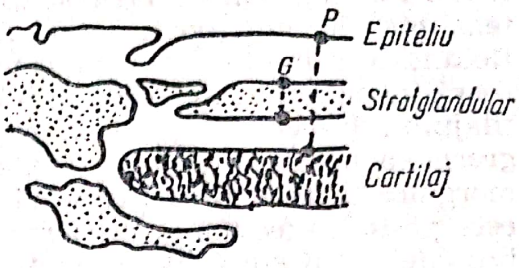


Fig. 3.10. Raportul glande/perete se calculează prin măsurarea grosimii stratului glandular (G) și a grosimii peretelui (P), între bazala epiteliului și marginea internă a cartilajului (după L. Reid).

După tipul lezional, Levame și colab. (1973) au descris următoarele forme:

— *Forma distructivă fibrozantă pură* interesează toate elementele parietale. Țesuturile distruse sînt înlocuite cu țesut conjunctiv dens, care determină o reducere sau o creștere a grosimii peretelui bronșic. La nivelul bronhiolelor, modificările structurale determină procese stenozante, ectaziante și obliterări cu muguri conjunctivi organizați sau dopuri de mucus.

— *Forma distructivă fibrozantă cu hipertrofia elementelor mucosecretorii* (forma mixtă) interesează în general celulele mucipare din epiteliul și glandele sero-mucoase. Raportul dintre celulele mucipare și cele ciliate diminuează de la nivelul bronhiilor mari către bronhiile mici. În condiții normale acest raport este de 1/3 în bronhiile mari și ajunge la 1/10 în bronhiile mici. Hiperplazia celulelor mucipare în bronșita cronică determină pe de-o parte diminuarea celulelor ciliate, afectînd astfel mecanismul de epurare mucociliară, iar pe de altă parte produce obliterarea căilor aeriene mici. Hipertrofia glandelor parietale poate fi apreciată cantitativ prin diverse metode, dintre care cea mai utilizată este calcularea indicelui Reid. Se mai poate calcula de asemenea raportul celulelor mucoase față de cele seroase din structura glandelor sau diametrul mediu al acinilor glandulari. Toate aceste metode dau indicații valoroase, dar limitează posibilitățile de apreciere numai la teritoriul bronșic examinat, fără să dea informații asupra modificărilor situate fie mai proximal, fie în bronhiile distale.

— *Forme supurative* caracterizate prin infiltrate granulocitare abundente, cu sau fără abcedare. Ele survin ca un puseu infecțios acut în cursul bronșitei cronice sau reprezintă un stadiu evolutiv în cazurile de bronșită supurată, urmat de organizarea cicatricială.

După nivelul localizării leziunilor, bronșitele cronice se clasifică în: bronșita trunchiurilor mari (forma proximală); bronșita ramurilor cartilaginoase distale (forma mijlocie); bronșita ramurilor terminale (forma distală).

Bronșita trunchiurilor groase privește ramurile primitive, segmentare și subsegmentare. Modificările lezionale constau în hiperplazia și

Scanned with OKEN Scanner

hipertrofia glandelor seromucoase, distensia conductelor glandulare excretorii și hiperplazia elementelor mucipare din epiteliul de înveliș. Intensitatea leziunii poate fi măsurată pe baza indicelui stabilit de Lynne Reid. Acest indice care apreciază hipertrofia glandelor bronșice se măsoară în punctul la care epiteliul este paralel cu marginea internă a cartilajului. Indicele reprezintă raportul dintre grosimea glandelor (G) și grosimea peretelui (W) măsurată între membrana bazală a epiteliului și marginea internă a cartilagiului (fig. 3.10). De obicei se recomandă, cînd este posibil, efectuarea unei medii a 3—5 măsurători, după dimensiunea bronhiei. Indicele G/W poate fi măsurat cu ușurință în bronhiile primitive, lobare și segmentare. În bronhiile distale, unde raza de curbură este mai mică, este dificil de a găsi puncte de paralelism între suprafață și cartilaj; totuși hipertrofia glandulară poate fi apreciată și în aceste cazuri. La indivizii normali, indicele Reid este aproximativ 0,3; bărbații au în general un volum mai crescut al glandelor bronșice. Sub vîrsta de 4 ani, raportul glande/perete este ceva mai mare. În bronșita cronică indicele Reid crește la 0,6—0,8. La pacienții cu spută redusă sau tuse tabagică matinală, valoarea raportului se situează între normal și cel care se constată la cei cu producție mare de spută. Pentru formarea sputei este necesar un anumit grad de hipertrofie glandulară. Tutunul, infecțiile și alți iritanți, pot stimula hipertrofia glandelor și producția de spută. Orificiile conductelor excretoare ale glandelor hipertrofiate sînt destinse, putînd fi remarcate pe bronhografii ca mici diverticule.

În bronhiile mari, îngroșarea mucoasei reduce foarte puțin calibrul, neantrenînd de obicei un proces obstructiv.

Bronșita ramurilor cartilaginoase distale interesează bronhiile pînă la cel mult a zecea generație. Pot fi întîlnite diverse tipuri de leziuni, constînd în fibroze ale peretelui bronșic cu distrucția armăturii de susținere, ceea ce determină un grad accentuat de distensibilitate și compresibilitate. Mai rar se produc fibroze hiperplazice obliterante.

Bronșita ramurilor terminale interesează bronhiolele pînă la a 23-a generație. Leziunile pot prezenta aspectul de bronșită distructivă cu lărgirea lumenului sau mai frecvent aspecte de bronșită obliterantă cicatricială. Din pedicului bronho-arterial uneori se mai poate identifica doar arteriola satelită. Inflamația se extinde și la alveolele perilobulare, fiind urmată de un focar de emfizem centrat de bronhiola obliterată. Adesea bronhiolele parțial atrofiate conțin dopuri de mucus aderent, uneori pe cale de organizare. În unele forme de leziuni obstructive bronhiolare, procesul lezional interesează și joncțiunile bronhiolo-alveolare, la nivelul cărora se găsesc modificări fibroase cu acumulări de pigment antracotic (fig. 3.11).

La obstrucția căilor aeriene mici concură deci pe de o parte astuparea lumenului cu dopuri mucoase sau muco-purulente, iar pe de altă parte modificările parietale constînd în creșterea grosimii epiteliului (datorită hiperplaziei celulelor mucipare), edemului, infiltratului inflamator, hipertrofiei și contracției musculare și fibrozei parietale. Modificările cronice distorsionează căile aeriene, al căror lumen apare neregulat, zonele îngustate sau obliterate alternînd cu porțiuni dilatate.

Starea parenchimului pulmonar ventilat de bronhiola obliterată variază după gradul de existență al ventilației colaterale. Dacă ventilația colaterală persistă, parenchimul rămîne aerat, putînd deveni emfizema-

Scanned with OKEN Scanner

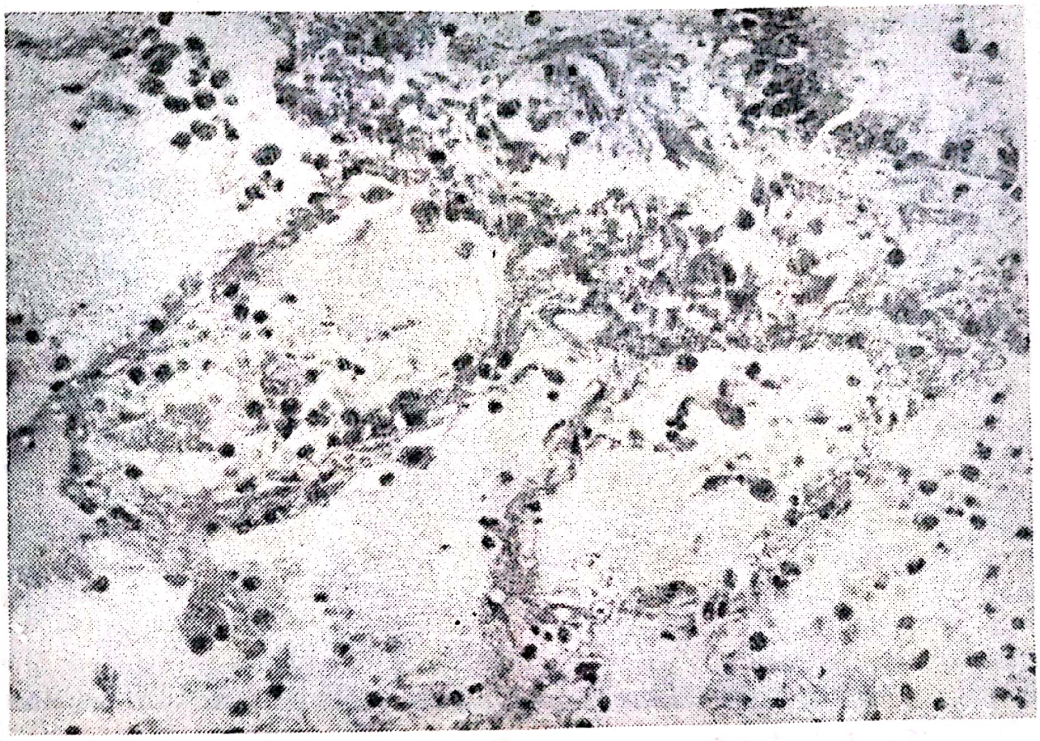


Fig. 3.11. Leziuni fibrotice la nivelul joncțiunilor bronhiolo-alveolare (H.E., ×200).

tos. Dacă inflamația blochează porii interalveolari și bronhiolo-alveolari, ventilația colaterală nu se mai produce și parenchimul subjacent se colabează și se fibrozează.

Diversele atingeri ale arborelui bronșic pot fi localizate sau difuze; ele se succed în cursul puseelor infecțioase repetate. Bronșita căilor aeriene mari favorizează prin stază, edem și hipersecreție infecția descendentă care se cantonează în bronhiile distale și bronhiole determinînd sindromul obstructiv.

CRITERII DE DIAGNOSTIC MORFOLOGIC ÎN BRONȘITA CRONICĂ

Date anatomice. Modificările morfologice macroscopice pot fi puse în evidență la examenul endoscopic și pe piese de exereză și autopsie. Ele constau în congestie și edem al mucoasei, îngroșarea difuză și neregulată a acesteia, dopuri de mucus sau muco-purulente. Bronhiile mari nu prezintă modificări de calibru. Bronhiile mici prezintă modificări caracterizate prin îngustări sau dilatări parcelare, oarecare rigiditate fibroasă a pereților și existența aproape constantă a dopurilor de mucus. Aspectul normal al mucoasei nu elimină diagnosticul de bronșită cronică, putînd exista reacții inflamatorii moderate în corion și submucoasă, precum și modificări ale glandelor, fără răsunet macroscopic.

Date microscopice. Din cadrul aspectelor foarte complexe și variate descrise mai sus, următoarele modificări pot constitui criterii de diagnostic microscopic în bronșita cronică: a) hiperplazia elementelor mucipare din epiteliul de înveliș, cu creșterea raportului celule mucipare/ce-

Scanned with OKEN Scanner

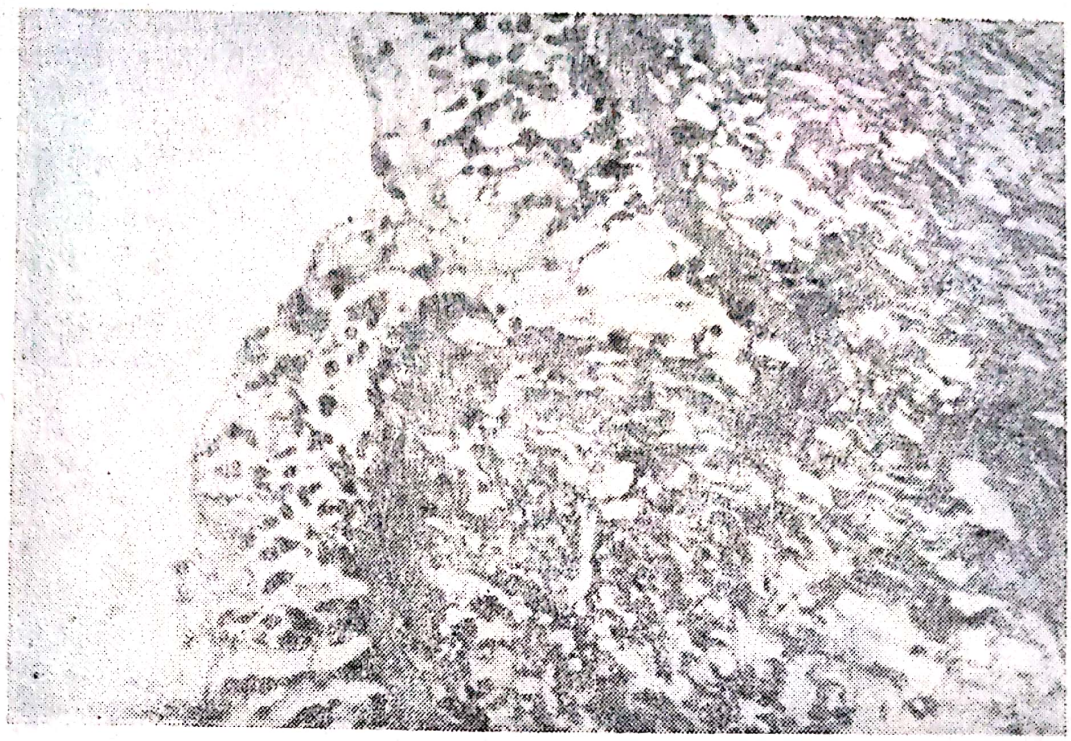


Fig. 3.12. Hiperplazie de elemente mucipare în epiteliul bronşic (Masson, ×200).

Fig. 3.13. Abundent infiltrat inflamator cronic în mucoasa bronşică (Masson, ×200).

Fig. 3.14. Hiperplazia şi hipertrofia glandelor muco-seroase (Masson, ×100).

Scanned with OKEN Scanner

lule ciliate (fig. 3.12); b) prezența în lumene a mucusului, conținînd eventual și elemente inflamatorii; c) infiltrat inflamator cronic în corionul mucoasei și în submucoasă (fig. 3.13), iar în absența acestuia, edem și fibroză în grade variate; d) hipertrofia și hiperplazia glandelor muco-seroase cu creșterea numărului de elemente mucoase și dilatarea canalelor excretorii ale glandelor (fig. 3.14); e) indicele Reid calculat pe mai multe secțiuni trebuie să dea o medie de minimum 0,50. Atrofia glandelor bronșice, favorizată de tratamente prelungite sau repetate (Macklem și colab., 1971), nu exclude totuși un proces bronșitic.

Date citologice. În absența aspectelor histologice, aceste date pot căpăta o valoare deosebită în diagnosticul și urmărirea evoluției unei bronșite. Considerînd existența a trei stadii de bronșită cronică (catarală recidivantă; hipertrofică ireversibilă; scleroatrofică), Gammarrota și d'Agostino (1974) au descris în secrețiile bronșice 2 tablouri citologice caracteristice. Primul tablou se caracterizează prin prezența elementelor pavimentoase (din cavitatea bucală și faringe) și a celulelor ciliate, mucipare și bazale (din trahee și bronhii). Acest tablou se întîlnește în toate secrețiile bronșice și indică absența bronșitei cronice. Al doilea tablou se caracterizează prin prezența de epitelii în mare parte alterate, macrofage încărcate cu pulberi și elemente inflamatorii (granulocite neutrofile, eozinofile, monocite, limfocite, plasmocite). Acest tablou se întîlnește în inflamațiile bronșice. Un număr mare de neutrofile și limfocite incluse în mase de mucus, la care se asociază rare epitelii și macrofage, pledează pentru stadiul de bronșită catarală recidivantă. Polimorfismul celular mai accentuat, constînd în prezența, pe lîngă elementele de inflamație și a numeroase epitelii, pledează pentru un stadiu mai avansat. Numărul mare de eozinofile indică o componentă alergică. Rezultate asemănătoare fuseseră obținute de Medici și Chodosh (1973), confirmate apoi și de Bercea și colab. (1975). Aceștia din urmă au constatat un număr ușor crescut de epitelii în fazele staționară și postinfecțioasă (după puseul acut) și de polimorfonucleare în faza acută. Urmărirea în dinamică a acestor modificări s-a dovedit utilă în aprecierea răspunsului la tratamentul cu antibiotice.

Date histochimice. Secreția glandelor bronșice conține un amestec de mucopolizaharide neutre și acide colorabile cu acid periodic Schiff și respectiv albastru alcian. Ele pot fi puse în evidență în aceeași glandă și chiar celulă. Componenta principală a mucopolizaharidelor acide este acidul neuraminic care este sensibil la digestia cu neuraminidază. În zona în care s-a produs digestia dispare culoarea albastră caracteristică. Mucopolizaharidele acide sînt fie complet sau parțial sensibile, fie total rezistente la digestia cu neuraminidază. În bronșita cronică, majoritatea acinilor glandulari conțin mucopolizaharide acide, care sînt în general mai rezistente la efectul neuraminidazei. În același timp volumul glandelor care secretă mucopolizaharide acide rezistente la neuraminidază crește în bronșita cronică. Reid (1970) menționează că în bronhia normală, după digestie cu neuraminidază, se colorează în albastru 24% din acini; în bronșită se colorează 38% indicînd o cantitate mai mare de acid neuraminic rezistent. În schimb, mucopolizaharidele neutre, colorabile în roșu la coloratia PAS, sînt prezente în 29% din acini în bronhia normală și numai în 9% din acini în bronșita cronică.

Leziuni asociate. În bronșita și bronșiolita cronică se asociază frecvent modificări ale celorlalte structuri pleuropulmonare, la care se

Scanned with OKEN Scanner

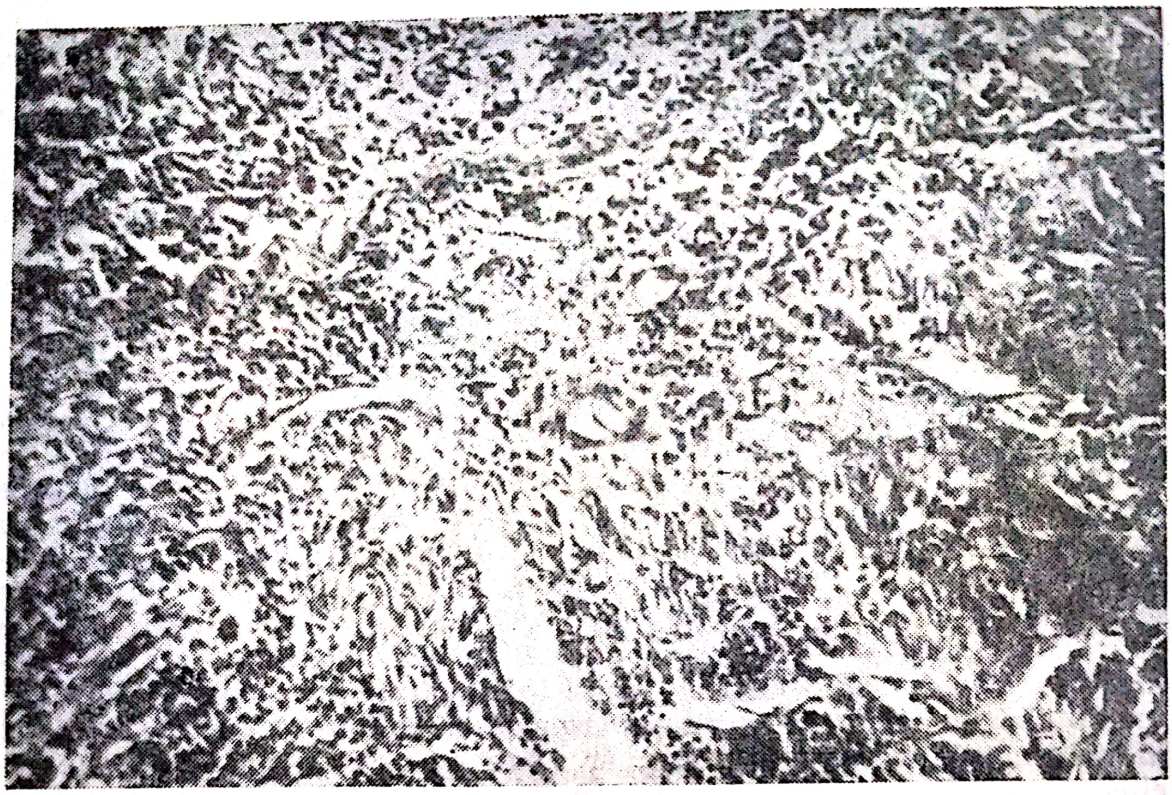


Fig. 3.15. Proces fibrogranulativ postsupurativ (Masson, ×100).

adaugă în fazele avansate și leziuni cardio-vasculare. Leziunile pleurale sînt relativ rare și constau în reacții inflamatorii tranzitorii și grade variate de fibroză a stratului subpleural. În teritoriul pulmonar, adiacent bronhiilor lezate, se găsesc deobicei leziuni atelectatice, carnificări și pneumoscleroze postsupurative (fig. 3.15). Aceste modificări determină adesea remanieri importante care exclud un număr de alveole și vase. În bronșiolite, Oudet și colab., (1974) au constatat dezinserția și dispariția structurilor alveolare peribronhiolare. Chiar în lipsa unor stenoze inflamatorii, în expirație se produce obstrucția bronhiolară prin colabare, datorită absenței suportului alveolar. Asocierea cu diverse tipuri de emfizem, îndeosebi cu forma centrilobulară, se întîlnește frecvent în leziunile bronhiolare.

Printre leziunile cardiovasculare, Levame (1970) menționează endarterita pulmonară, tromboza tronculară și distală și hipertrofia ventriculului drept. În bronhopatiile cronice Diaconiță și colab. (1972) au constatat la nivelul mediastinului reacții celulare inflamatorii, difuze și perivasculare. Aceste reacții se produc de obicei în urma vehiculării pe cale limfatică a produșilor resorbiți din focarele inflamatorii bronșice și peribronșice.

CORELAȚII MORFOCLINICE ÎN BRONȘITA CRONICĂ

Originea sputei mucoide. În bronșita cronică există o secreție mucoasă excesivă, permanentă sau periodică. Secreția este stimulată de iritanții inhalați ca fumul de țigaretă, fumul din atmosferă și aerul poluat, infecțiile respiratorii etc.

Scanned with OKEN Scanner

Abundența secreției este legată de hiperplazia celulelor mucipare din epiteliu și din glandele seromucoase. Celulele mucipare se găsesc fie izolat sau în mici grupuri, fie formează un strat aproape continuu de-a lungul mucoasei. În glandele hipertrofiate din bronhiile mari și mijlocii proporția de celule mucipare crește de asemenea foarte mult, furnizînd cea mai mare parte din cantitatea de mucus secretat. În bronhiile mici și bronhiole mucusul este produs exclusiv de celulele mucipare din epiteliul metaplaziat.

Originea sputei purulente. Sputa cu caracter purulent apare în timpul episoadelor infecțioase acute. Aceste pusee se caracterizează morfologic prin reacție inflamatorie acută parietală și exsudate purulente în căile aeriene mari și mici. Extinderea peribronhiolară a inflamației poate determina distrucții ale pereților alveolari.

Dilatații bronșice. La bronșiticii cronici există adesea o dilatare moderată a bronhiilor periferice, dar nu ca în bronșiectazia obișnuită. Dilatarea poate fi produsă de creșterea anormală a presiunilor în timpul inspirației datorită stenozei sau obliterării porțiunilor distale ale căilor aeriene. Distrucțiile parietale, care generează reducerea cartilajelor și a conținutului în țesut conjunctivo-elastic, pot constitui de asemenea o cauză a dilatațiilor bronșice.

Obstrucția căilor aeriene mici. Cînd trecerea aerului prin căile respiratorii este împiedicată, cauzele țin în general de lumen, perete și țesutul din afara peretelui. Cele mai frecvente cauze sînt: obturarea lumenelor cu dopuri mucoide sau purulente, îngustarea pereților prin hipertrofie musculară sau infiltrație inflamatorie și colapsul prin supapă („check-valve") a căilor aeriene în timpul expirației. Aceasta s-ar datori pe de-o parte presiunilor mai înalte din parechimul din jur, iar pe de altă parte pierderii tracțiunii obișnuite exercitată de pereții alveolari atașați extern (Heard, 1966). Bignon și Depierre (1975) sistematizează cauzele de obstrucție a căilor aeriene mici în următoarele categorii de modificări: a) stenozele căilor aeriene; b) pierderile de bronhiole; c) obstrucția prin dopuri mucoide; d) modificările epiteliului bronhiolar distal.

a) Stenozele căilor aeriene mici interesează bronhiolele cu diametrul mai mic de 2 mm. Ele se prezintă sub două aspecte: *localizat*, în care stenozele focale interesînd diverse segmente bronhiolare ce pot fi puse în evidență pe bronhografii selective; și *difuz*, fiind interesate căile aeriene cele mai distale, cu diametrul sub 1 mm. Natura acestor stenoze este încă puțin cunoscută. Dacă în fazele avansate ale BPOC, pierderea legăturilor alveolare prin emfizem peribronhiolar poate contribui la instalarea acestor stenoze, în fazele de debut emfizemul nu mai poate fi incriminat. În aceste cazuri, stenozările par să fie determinate de edemul și infiltratele inflamatorii parietale și hiperplazia epiteliului la care se adaugă și bronhioloconstricția.

b) Pierderea de căi aeriene este legată fie de distrucțiile produse de emfizem, fie de distrucțiile de pereți bronhiolari generate de procesele supurative. În formele de debut ale sindromului obstructiv, pierderea de căi aeriene este un factor mai puțin important.

c) Obstrucția cu dopuri de mucus este reversibilă, întîlnindu-se frecvent în cursul evoluției maladiei căilor aeriene mici. Clinic, obstrucția cu mucus este foarte evidentă după somn, necesitînd eliminarea lui, pentru ca ventilația să se producă în condiții satisfăcătoare. Umplerea

Scanned with OKEN Scanner

bronhiilor mici cu mucus sau puroi la bronşiticii cronici poate grăbi decesul prin insuficienţă respiratorie gravă.

d) Modificările epiteliului bronhiolar distal pot contribui şi ele la apariţia unor tulburări funcţionale precoce. Modificările constau în diminuarea numărului de celule ciliate şi a celulelor Clara şi înlocuirea lor cu celule cubice turtite, prevăzute cu microvilozităţi şi conţinînd granule de mucus. Aceste modificări, împreună cu cele inflamatorii şi fibrotice care interesează pereţii bronhiolari şi parenchimul din jur, generează tulburări funcţionale mai mult sau mai puţin pronunţate, producînd, aşa cum afirmă Macklem şi colab. (1970), stări de instabilitate a conductelor aeriene mici.

EMFIZEMUL PULMONAR

În 1959, la Simpozionul Ciba, emfizemul a fost definit ca o „condiţie a plămînului caracterizată fie prin creşterea anormală a spaţiilor aeriene, distal de bronhiola terminală, fie prin distrucţia pereţilor lor". Deoarece dilatarea poate fi şi o modificare compensatorie, raportul O.M.S. (1961) precizează şi limitează definiţia emfizemului în sensul lărgirii anormale şi permanente a spaţiilor aeriene, distal de bronhiola terminală, însoţită de modificări distructive ale pereţilor. Sînt excluse astfel emfizemul compensator şi obstructiv lobar din copilărie, în care nu există de obicei o distrucţie tisulară. La acelaşi simpozion a fost definită şi bula de emfizem, ca un spaţiu cu diametrul de peste 1 cm.

Descrierea tipurilor de emfizem se bazează pe modul în care sînt implicate în procesul lezional componentele lobului pulmonar secundar sau acinului pulmonar. Bronhia lobulară cu diametrul în jur de 2 mm dă naştere la 2—5 bronhiole terminale. La om, din bronhiola terminală se desprind 3—5 ordine de bronhiole respiratorii tapetate de un epiteliu turtit de tip alveolar. De-a lungul pereţilor sînt dispuse un număr de alveole care comunică direct cu lumenul bronhiolelor. În porţiunea distală, bronhiolele respiratorii se continuă cu ducturile alveolare, sacii alveolari şi alveolele. Acinul pulmonar cuprinde întregul teritoriu ventilat de fiecare bronhiolă terminală împreună cu bronhiolele respiratorii şi ţesutul alveolar aferent.

CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A TIPURILOR DE EMFIZEM

1. *Emfizemul panacinar* (*panlobular*). Acinul este afectat uniform, leziunea interesînd în general toate ducturile şi sacii alveolari (fig. 3.16). În forma locală este mai frecvent la bazele pulmonare, tinde să predomine la persoanele în vîrstă şi se întîlneşte mai des la femei. În forma generalizată se întîlneşte la bolnavii cu deficit în alfa 1-antitripsină, dar se manifestă şi la persoanele fără acest deficit genetic.

2. *Emfizemul centriacinar* (*acinar proximal sau centrilobular*). Iniţial leziunea este localizată selectiv la nivelul bronhiolelor respiratorii, şi a pereţilor alveolari adiacenţi, extinzîndu-se ulterior la ţesutul pulmonar

Scanned with OKEN Scanner

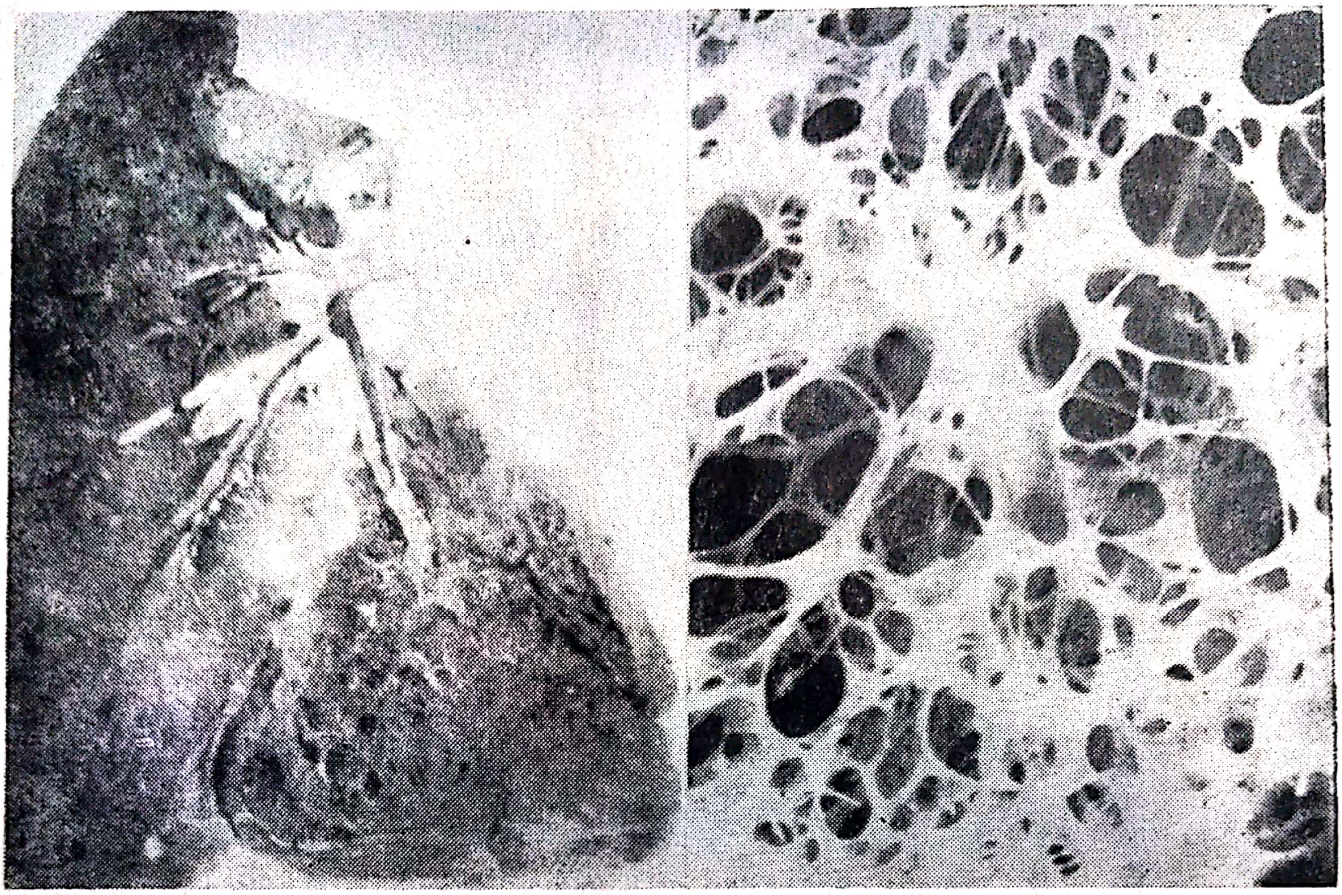


Fig. 3.16. Emfizem panacinar sever în lobul inf. (stg.); distensie generalizată a spațiilor aeriene lobulare (dr.) (după H. Spencer).

de la periferia acinului sau lobulului (fig. 3.17). Este mai frecvent în zonele superioare ale plămînilor și predomină la bărbații fumători, asociindu-se adesea cu bronșita cronică.

În stadiile avansate emfizemul panacinar și centriacinar coexistă frecvent, în majoritatea cazurilor leziunile nemaiputînd fi ușor încadrate.

3. *Emfizemul paraseptal* (acinar distal, periacinar). Leziunea este localizată sub pleură și de-a lungul septurilor interlobulare, afectînd cu predilecție ducturile și sacii alveolari situați distal. Acest tip de emfizem produce frecvent pneumotoraxul spontan la adulții tineri.

4. *Emfizemul neregulat* (paracicatricial). Acinul este afectat neuniform și variabil, fiind asociat de obicei cu o cicatrice. Emfizemul paracicatricial este o sechelă a unei bronhopneumopatii cu evoluție fibrozantă.

Jones și Whimster (1978) susțin că termenul de acinar nu contravine celui de lobular, ambii putînd fi utilizați cu aceeași semnificație. Distincția dintre emfizemul centrolobular și cel panlobular nu este întotdeauna ușoară. Pratt și Kilburn (1970) consideră că cel mai bun criteriu pentru diagnosticul formei centrolobulare este prezența de țesut atît emfizematos cît și neemfizematos în același lob. În emfizemul panlobular repartiția este uniformă pe întreaga suprafață a lobului (sau a acinului). La același bolnav plămînul poate conține mai multe tipuri de emfizem, iar cînd leziunile confluează și se generalizează încadrarea lor devine imposibilă. Existența emfizemului este ușor de recunoscut macroscopic

Scanned with OKEN Scanner

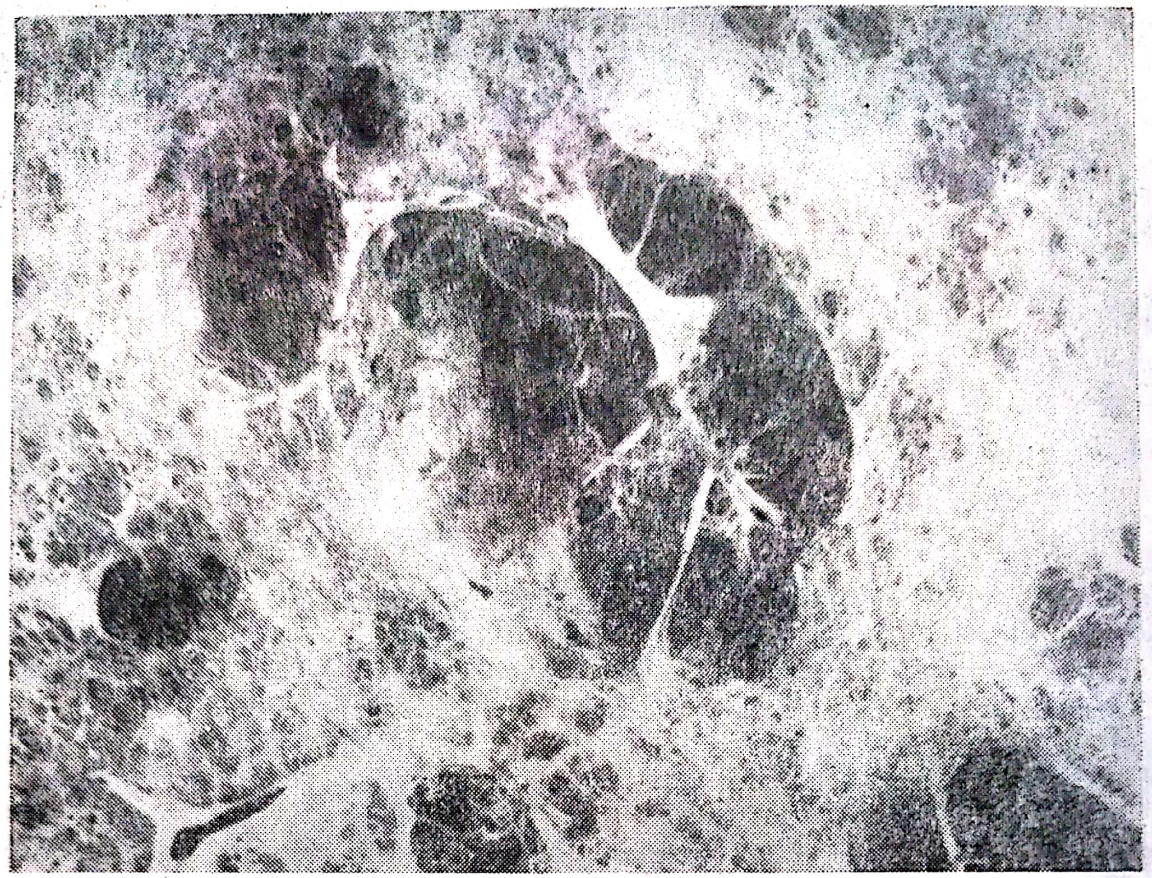


Fig. 3.17. Emfizem centrilobular cu distrucția completă a bronhiolelor respiratorii (după H. Spencer).

datorită lărgirii spațiilor aeriene. Aceste modificări nu reprezintă însă leziunea propriu-zisă, ci așa cum afirmă Jones și Whimster (1978), ele sînt doar rezultatul acțiunii distructive asupra țesutului acinar. Modul de acțiune al agenților nocivi asupra componentelor celulare și interstițiale ale acinului sînt încă puțin cunoscute.

FACTORI CAUZALI

În apariția emfizemului sînt încriminați factori cauzali de o mare diversitate. Pe lîngă bronșita cronică și poluarea atmosferică sînt citate diferite forme de pneumoconioze industriale, în special cele datorite cărbunelui, grafitului, gazelor iritante ca oxidul de cadmiu și bioxidul de azot. Fumul de țigară este unul din factorii etiologici cei mai importanți datorită blocării interacțiunii dintre elastază și inhibitorul acestuia. Astmul bronșic sever și deficitul genetic în antienzima alfa 1-antitripsină pot favoriza apariția emfizemului panacinar la grupele de vîrstă tinere. La aceștia se mai adaugă și alți factori posibili favorizanți ca: vîrsta, sexul, aria geografică și climatul, infecțiile bacteriene și virale, modificările mucopolizaharidelor acide din interstițiul pulmonar etc. De cele mai multe ori apariția emfizemului este determinată de un cumul de factori exogeni sau endogeni care acționează fie izolat, fie potențîndu-se reciproc.

Scanned with OKEN Scanner

Lărgirea spațiilor aeriene în emfizem se poate produce prin: *hipoplazie*, în care spațiile aeriene largi reprezintă consecința unui defect de creștere sau subdezvoltare a plămînului. O serie de leziuni congenitale sau dobîndite interferează cu multiplicarea numărului de alveole după naștere, rezultînd o formă de emfizem panacinar sever (sindromul Macleod, emfizemul lobar al copilului, forme buloase la adult); *atrofie*, prin care alveolele se atrofiază și se lărgesc cu vîrsta, pierzîndu-se o parte din suprafața alveolară (emfizemul senil); *suprainfecție*, în care alveolele se dilată mai mult decît le permite o inspirație maximă (emfizem cu check-valve sau emfizem compensator în rezecții sau colaps); *distrucție*, în care se produce distrugerea postiinflamatorie a pereților alveolari.

Cu excepția formelor de emfizem compensator, toate celelalte tipuri se caracterizează printr-un grad mai mare sau mai mic de distrucție a parenchimului pulmonar. Duguid și colab. (1964) au arătat că suprafața internă a unui plămîn emfizematos este mai redusă, deși volumul total poate rămîne nemodificat sau este chiar mai mare. Anomalia funcțională cea mai importantă constă în creșterea volumului de aer neventilat datorită obstrucției căilor aeriene distale care împiedică circulația aerului în expirație de la alveole către bronhii. Dacă bronhiile mici sînt obstruate sau colabate în expirație, aerul se acumulează în teritoriul acinar afectat, datorită ventilației colaterale prin care se realizează transferul de aer de la acinii adiacenți, prin porii lui Kohn. În timp ce la copil porii sînt mici și nefuncționali, cu vîrsta se măresc și devin mai numeroși, permițînd ventilația colaterală între teritoriile învecinate. Cu privire la patogeneza emfizemului au fost emise mai multe teorii. Mc. Lean susține că emfizemul este produs de obliterarea și distrucția bronhiolelor respiratorii cu reținerea consecutivă a aerului și distensia secundară a căilor aeriene și alveolelor situate distal de obstrucție. Procesul s-ar desfășura în trei etape: a) leziunea incipientă este o bronșită cronică care duce la obstrucție temporară sau permanentă a bronhiolelor; b) consecutiv obstrucției, aerul trece prin ventilație colaterală în teritoriul aferent căii aeriene obstructive; c) acumularea aerului produce distensia și disruperea structurilor bronhiolo-alveolare. În inspirație, aerul trece prin porii lui Kohn și rămîne captat în expirație datorită închiderii porilor. Conform acestei teorii, cînd obstrucția este localizată la bronhiolele de gradul 2 sau 1, primele modificări au loc în centrul acinilor, pentru ca prin extensia leziunilor să se producă ulterior și emfizemul panacinar sau lobular difuz. Leopold și Gough (1957) susțin că emfizemul centriacinar cît și cel panacinar ar rezulta din slăbirea și distrucția pereților bronhiolelor respiratorii și a pereților alveolari adiacenți, datorită leziunilor inflamatorii și mai puțin obstrucției mecanice a căilor aeriene mici. O explicație apropiată a fost dată de Spain și Kaufman (1953) și Anderson și Foraker (1961), care consideră că emfizemul este cauzat de îngustarea bronhiolelor terminale și respiratorii, datorită puseelor repetate de bronșiolită și distrugerii legăturii cu pereții alveolari. Se produce astfel pierderea suportului tracțional al pereților alveolari și colabarea bronhiolelor în expirație. Obstrucția poate fi accentuată de conținutul mucoid. Unul dintre mecanismele larg explorate este acela al acțiunii unor enzime în producerea emfizemului. Aceste enzime endogene derivate din leucocitele circulante și macrofagele alveolare atacă țesutul conjunctiv și

Scanned with OKEN Scanner

elastic al interstiţiului pulmonar. Principalul rol este atribuit elastazei, colagenezei şi chemotripsinei. Laurell şi Eriksson (1968) au constatat asocierea dintre emfizem şi deficitul de alfa 1-antitripsină. Macrofagele de la fumători şi cele activate de fagocitoza particulelor inerte sau a bacteriilor în procesele infecţioase produc o cantitate mai mare de enzime proteice elastolitice şi colagenolitice decît elementele neactivate. Lipsa inhibitorului specific (alfa 1-antitripsină) favorizează acţiunea distructivă a acestor enzime contribuind la apariţia emfizemului. Pe lîngă reducerea efectivă a suprafeţei de schimb respirator, supradistensia unor porţiuni din acin comprimă şi obstruează şi alte bronhiole respiratorii, contribuind la extinderea leziunii emfizematoase.

O serie de autori, printre care Pratt şi Kilburn (1970), Oudet (1973), Pump (1974), au acordat o atenţie deosebită modalităţii de apariţie a modificărilor morfologice incipiente. Pump sugerează că porii lui Kohn, cu diametrul mai mic de 20 microni, ar putea constitui primul stadiu al formării fenestraţiilor cu diametrul mai mare de 20 microni, prezente în toate formele de emfizem. Există o corelaţie directă între suprafaţa medie a fenestraţiilor şi vîrstă, dar suprafaţa acestora creşte şi la bolnavii tineri cu emfizem. Porii lui Kohn, prezenţi în pereţii alveolari la toate vîrstele, sînt formaţiuni anatomice bine precizate, cu o margine netedă, irigată de capilare şi lipsite de un suport conjunctiv elastic. Aceşti pori, ca structură de minimă rezistenţă pot deveni punct de atac al unor agenţi agresori, lărgindu-se şi transformîndu-se în fenestraţii. În general însă, fenestraţiile sînt formaţiuni patologice delimitate de fibre elastice şi de colagen şi asociate cu depuneri de pigment antracotic şi de macrofage. Ele se pot dezvolta într-un perete alveolar integru. Pratt şi Kilburn (1970) consideră, de asemenea, că în dezvoltarea emfizemului fenestraţiile din pereţii alveolari, ai ducturilor şi bronhiolelor respiratorii reprezintă o modificare foarte precoce şi caracteristică. Lărgirea fenestraţiilor sau coalescenţa celor adiacente pot produce ştergerea completă a unui sept şi confluarea a două sau mai multe alveole adiacente. Confluarea mai multor acini duce la formarea unei bule în ai cărei pereţi există orificii prin care comunică cu ţesutul pulmonar învecinat. Într-un studiu mai recent, Oudet (1973) descrie modificările legăturilor bronhioloalveolare produse în cursul emfizemului, ca reprezentînd mai curînd o consecinţă decît o cauză a bolii. Sînt menţionate astfel rupturi laterale sub forma unei întreruperi a peretelui bronhiolar, prin care conductul aerian comunică cu spaţiul alveolar adiacent. Marginile libere ale fisurii pot acţiona în expiraţie ca o valvă, producînd ocluzia bronhiolei şi reţinerea aerului în teritoriul subocluzionat. Într-un stadiu mai avansat, autorul pune în evidenţă şi rupturi transversale ale căilor aeriene mici, în care dispar complet legăturile bronhiolelor cu pereţii alveolari. Ruperea bronhiolei se produce în zonele de fragmentare a pereţilor alveolari. Cînd leziunea este suficient de extinsă, bronhiola terminală împreună cu ramificaţiile ei lipsite de suport flotează într-un spaţiu aerian mare.

Observaţiile de microscopie electronică au adus în general puţine dovezi asupra modificărilor din structura peretelui alveolar care preced apariţia leziunilor emfizematoase. Într-un studiu relativ recent, Lebreuil şi de Micco (1974) au descris unele aspecte interesante chiar în plămînul emfizematos. Ei constată semne de suferinţă nucleară şi ale organitelor citoplasmatice în pneumocitele membranoase, mergînd uneori pînă la fragmentări ale celulelor şi denudarea bazalei. Substanţa fundamen-

Scanned with OKEN Scanner

tală devine opacă și granulară, iar fibrilele de colagen, deși nu-și modifică structura, apar dispuse neregulat. În schimb fibrele elastice se reduc sau chiar dispar. Rețeaua capilară pare să fie și ea lezată foarte precoce. Endoteliile prezintă modificări degenerative și dispar treptat, iar lumenele vasculare sînt invadate de substanța conjunctivă care le obturează.

În cadrul modificărilor histochimice precoce, s-a constatat dispariția mucoproteinelor sulfatate (sulfomucine) și persistența mucoproteinelor care conțin grupări carboxilice (sialomucine). Surfactantul alveolar dispare și el odată cu distrucția peretelui.

ASPECTELE MORFOLOGICE ALE TIPURILOR DE EMFIZEM

Emfizemul se recunoaște prin examinarea macroscopică a feliilor de plămîn fixat prin inflație, urmărindu-se întinderea, sediul, caracteristicile etc. Examenul microscopic permite evaluarea mai multor modificări ca: inflamația, secreția mucoasă, leziuni vasculare, fibroza. Semnul patognomonic constă, după Pratt și Kilburn (1970), în formarea de plaje sau trabecule de țesut care străbat de-a curmezișul zonele emfizematoase. Pe preparatul microscopic ele apar ca fragmente tisulare izolate, aparent libere în spațiu. Acest lucru nu se întîmplă cu țesutul normal alcătuit din trabecule care se intersectează, fiecare fragment tisular trebuind să fie atașat cel puțin la unul din capete. De-a lungul ducturilor alveolare septurile se atașează numai la bază. Prezența unor septuri a căror extremitate se află liberă în lumen nu trebuie să fie interpretată ca un semn de emfizem, întîlnindu-se curent în plămînul normal. În schimb, existența septurilor alveolare neatașate la nici una din extremități permite afirmarea diagnosticului de emfizem chiar pe secțiuni de plămîn neafectat (fig. 3.18 și 3.19).

În cele ce urmează vom descrie modificările morfologice la tipurile de emfizem menționate în clasificare.

Emfizemul panacinar. Este o leziune foarte extinsă, afectînd în mod obișnuit lobii inferiori, dar poate fi întîlnit și în lingula, lobul mijlociu, vîrful și marginile plămînilor. Severitatea leziunii variază, de la implicarea unor porțiuni din lobuli în cazurile medii, la distrucția completă a tuturor structurilor lobulului și chiar a septului perilobular în cazurile grave. Cîteodată emfizemul panacinar este asociat cu bronhiolita obliterantă. Macroscopic, plămînii sînt voluminoși, destinși de aer, de culoare gri-palid, cu depuneri antracotice. Elasticitatea este diminuată, la presiunea digitală persistînd godeul. Pe secțiune, plămînul are o structură spongioasă, cu numeroase spații goale al căror diametru este de 1—2 mm (în condiții normale, la vîrsta adultă, alveolele au diametrul de 120—140 microni).

În fazele de debut ale emfizemului panacinar, ducturile alveolare, sacii aerieni și alveolele sînt destinse, cu modificări minore la nivelul septurilor, constînd în lărgirea porilor Kohn și formarea fenestrațiilor. Ulterior atrofia și distrucția septurilor alveolare determină fuziunea spațiilor aeriene pe seama ducturilor alveolare și a alveolelor care provin din bronhiolele respiratorii. Modificări similare se produc simultan la mai mulți acini învecinați. Leziunea avansează centripet cuprinzînd întregul

Scanned with OKEN Scanner

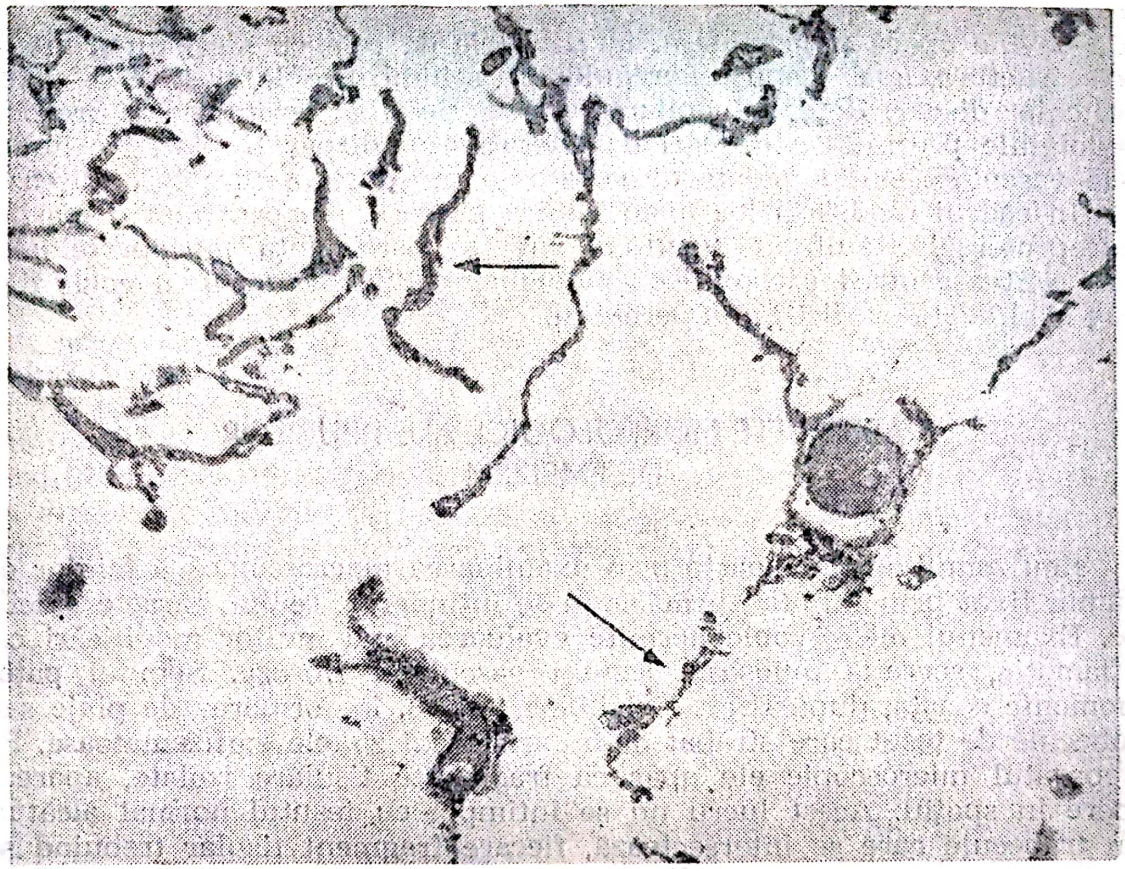


Fig. 3.18. Leziuni emfizematoase: septuri alveolare libere la ambele extremităţi (H.E., ×160).

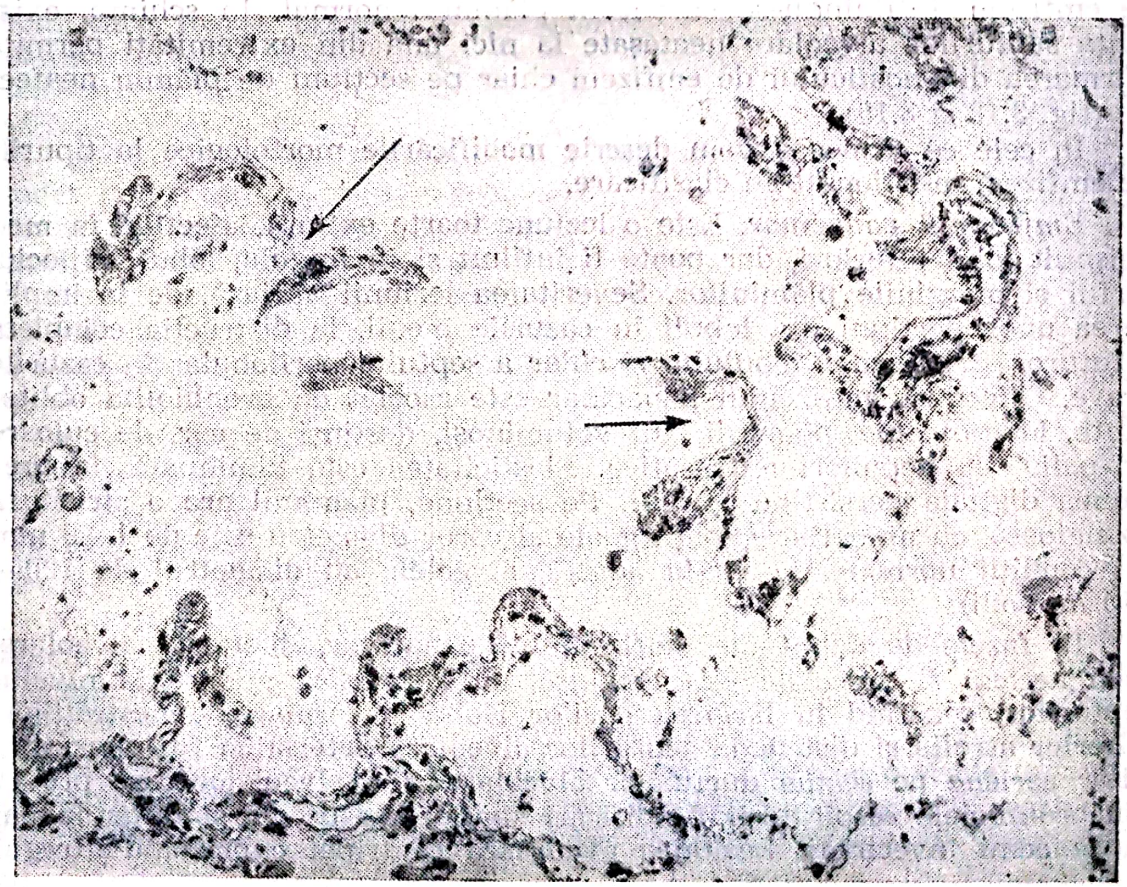


Fig. 3.19. Leziuni fibroantracotice în zonele de emfizem (H.E., ×160).

Scanned with OKEN Scanner

lobul (Pump, 1973). Pratt şi Kilburn (1970) consideră însă că, în emfizemul panacinar, modificările s-ar datori extinderii centrifuge a emfizemului centrilobular. În stadiile tardive, majoritatea pereţilor alveolari sînt distruşi şi spaţiile emfizematoase sînt străbătute de cordoane fine conţinînd vase obliterate şi acumulări de pigment. O parte din bronhiolele terminale şi respiratorii se deschid direct în aceste cavităţi. Cînd modificările cuprind întregul lobul sau mai mulţi lobuli datorită atrofiei septurilor perilobulare, se formează bula de emfizem. Reid şi Heard (1963) menţionează că, deşi în regiunile atrofiate o mare parte din capilare dispar, sîngele din arteriole şi venule este şuntat prin anastomoze în teritoriile pulmonare mai puţin lezate, prevenind temporar apariţia hipertensiunii pulmonare.

Emfizemul centriacinar. Este localizat mai frecvent în lobii superiori, ocupînd partea centrală a acinilor sau lobulilor. Zonele lezate conţin spaţii aeriene mari intersectate de benzi fine de ţesut conjunctiv. În mod obişnuit în emfizemul centriacinar se întîlnesc leziuni inflamatorii ale căilor aeriene distale. La examenul microscopic, bronhiolele terminale şi respiratorii prezintă infiltrate inflamatorii cronice parietale în care predomină elementele limfoide şi plasmocitele, hiperplazia mucipară a epiteliului şi un grad avansat de fibroză. O parte din pereţii alveolari din teritoriul peribronhiolar sînt de asemenea infiltraţi inflamator sau disruptţi. Astfel, în expiraţie, cînd presiunea alveolară depăşeşte presiunea din căile aeriene şi pereţii sînt supuşi la o forţă de compresiune care nu mai este contrabalansată de tracţiunea radială realizată în mod normal de pereţii alveolari ataşaţi bronhiolelor, se produce obstrucţia şi reţinerea aerului în alveole. Focarele emfizematoase sînt în general mai pigmentate decît ţesutul din jur, datorită depunerii mai accentuate a pulberilor.

Emfizemul acinar distal prezintă leziuni asemănătoare emfizemului panacinar fiind localizate însă în regiunea paraseptală a lobulului. Cînd leziunea interesează zonele periferice ale plămînului, există pericolul ruperii septurilor şi a stratului subpleural al pleurei viscerale şi apariţia pneumotoraxului.

Emfizemul paracicatricial are o distribuţie cu totul neregulată, fără legătură anatomică cu lobulii pulmonari. Se găseşte sistematic în vecinătatea cicatricelor, reprezentînd sechele ale unor procese inflamatorii, atelectatice, de infarct etc. Se întîlneşte relativ frecvent în zonele apicale şi subapicale fiind asociat cu cicatrice posttuberculoase. Tomashefski şi Lancaster, (1963) remarcă incidenţa crescută a obstrucţiei expiratorii a căilor aeriene mici la foştii bolnavi de tuberculoză extinsă, la care remanierile lezionale sînt urmarea tratamentului cu tuberculostatice.

În funcţie de asocierea obstrucţiei căilor aeriene, L. Reid (1980) clasifică emfizemul în următoarele forme:

Emfizem fără obstrucţia căilor aeriene (fără reţinerea de aer); plămînul senil, paraseptal, centriacinar (pneumoconioza minierilor), compensator.

Emfizem cu obstrucţia căilor aeriene (cu reţinere de aer). Există forme cu obstrucţia reversibilă a căilor aeriene (check-valve la nivelul bronhiilor mari) şi forme cu obstrucţie ireversibilă a căilor aeriene. Acestea cuprind: emfizemul primar sau esenţial, care apare la adulţi tineri şi se

Scanned with OKEN Scanner

asociază frecvent cu deficit de alfa 1-antitripsină, manifestîndu-se prin leziuni severe de emfizem panacinar; emfizemul lobar al copilului; emfizemul asociat cu bronşită şi bronşiolită obliterantă sau atrezie bronşică, sindromul MacLeod. Acesta se caracterizează prin hipertransparenţă unilaterală determinată de leziuni de emfizem panacinar ca urmare a unor procese de bronhiolită obliterantă infecţioasă dobîndită în copilărie.

MODIFICĂRI VASCULARE ŞI CARDIACE ÎN EMFIZEM

În emfizem se produc importante modificări care interesează diversele sectoare ale patului vascular pulmonar, cauză principală a hipertensiunii în mica circulaţie şi a cordului pulmonar cronic la unii bolnavi emfizematoşi. Leziunile vasculare sînt localizate predominant la nivelul ramurilor mici (artere mici, arteriole, capilare, venule) ale circulaţiei pulmonare şi bronşice.

În arterele musculare mici se produce fibroza intimală concentrică, reacţii inflamatorii parietale, hiperplazia şi hipertrofia musculaturii circulare. Conţinutul în colagen şi fibre musculare longitudinale rămîne în general nemodificat (Valdivia, 1974). În vecinătatea modificărilor emfizematoase se pot întîlni leziuni de endarterită obliterantă atribuite de McLean (1958) organizării de tromboze locale. Modificările arterelor mici pot genera hipertensiunea pulmonară permanentă. Adesea hipertensiunea pulmonară este reversibilă, fiind produsă nu atît de modificări structurale ale vaselor, cît de vaso-constricţia arteriolelor şi arterelor mici. Pe de altă parte, multe din arterele pulmonare satelite căilor aeriene terminale rămîn intacte, cu toate că bronhiolele pe care le însoţesc sînt distruse; ele continuă să alimenteze cu sînge reţeaua capilară alveolară.

În emfizem se produce de asemenea o reducere marcată a patului capilar. Cu toate acestea numărul mare de capilare şi distensibilitatea celor rămase compensează deficitul vascular, împiedicînd, cel puţin pentru o perioadă, instalarea hipertensiunii. Fluxul sanguin din arteriolele pulmonare în capilare este mai bogat în expiraţie. Dacă presiunea alveolară creşte excesiv, pereţii alveolari sînt comprimaţi şi fluxul diminuează. Odată cu alterarea pereţilor, capilarele alveolare se obstruează cu colagen şi dispar din circuitul sanguin. Blocajul capilar capătă o importanţă deosebită în formele difuze de emfizem, mai frecvent asociate cu hipertensiunea. În stadiile tardive ale emfizemului se produc modificări şi în arterele bronşice, constînd în îngroşarea şi hiperplazia mediei pînă la obliterarea completă; venele bronşice pot apărea foarte dilatate datorită stazei în sistemul azigos, ca urmare a insuficienţei cordului drept. În emfizemul cronic asociat cu distrucţie mare de ţesut pulmonar, sîngele este derivat atît prin anastomozele arterio-venoase precapilare, cît şi prin anastomozele arteriale dintre circulaţia pulmonară şi cea sistemică.

Creşterea activităţii ventriculului drept se însoţeşte de hipertrofia peretelui ventricular, putînd ajunge la fenomene de decompensare.

Uneori anoxia cronică se însoţeşte şi de policitemie care creşte viscozitatea sîngelui favorizînd tromboza arterelor mici.

Scanned with OKEN Scanner

RELAȚIILE DINTRE EMFIZEM ȘI BRONȘITA CRONICĂ

Legătura dintre emfizem și bronșita cronică poate fi stabilită în două situații: a) emfizemul produs de bronșita cronică, condiție în care infecția căilor aeriene mici se extinde la pereții alveolari adiacenți, pe care-i distruge; b) emfizemul asociat, dar nedeterminat de bronșita cronică, în care lezarea bronhiilor este severă, iar leziunile emfizematoase sînt moderate sau nesemnificative.

Bronșita cronică a fost menționată destul de frecvent în plămînii emfizematoși, în special cu emfizem centrilobular. Ca explicație s-au descris două mecanisme posibile de distrucție tisulară. Primul, emis de Spain și Kaufman (1953), susține că obstrucția aeriană produsă de boala bronhiolară poate duce la creșterea și acumularea aerului și disruperea țesutului pulmonar ventilat de bronhiolele inflamate sau fibrozate. Al doilea mecanism, emis de Leopold și Gough (1957), susține că procesul inflamator se extinde de la pereții bronhiolelor la septurile alveolare adiacente pe care le distruge, ducînd eventual la formarea emfizemului centrilobular. S-au citat totuși și forme severe de bronșită cronică cu insuficiență respiratorie mergînd pînă la deces fără modificări emfizematoase.

În cazurile de asociere, Pratt și Kilburn (1970) consideră că emfizemul, ca manifestare inițială, ar favoriza apariția bronșitei cronice. Reducerea lumenului bronșic ca rezultat al obstrucției expiratorii facilitează retenția de secreție și acțiunea factorilor iritanți și infecțioși asupra pereților căilor aeriene.

ASTMUL BRONȘIC

Astmul bronșic de ambele tipuri, extrinsec și intrinsec, se manifestă prin constricția acută și reversibilă a peretelui bronșic, fiind afectate atît căile aeriene mari cît și cele mici, inclusiv bronhiolele terminale. În status-ul astmatic, crizele astmatice se repetă la intervale scurte, au o simptomatologie severă și sînt puțin influențate de bronhodilatatoare. Unii bolnavi prezintă numai tulburări funcționale, la alții există și modificări structurale ale căilor aeriene.

Căile aeriene, începînd cu bronhiile mari și pînă la nivelul bronhiolelor terminale, pot conține dopuri mucoase aderente și foarte vîscoase, datorită conținutului mare în proteine plasmatice exsudate în secreția bronșică.

Secrețiile conțin imunoglobuline (evidențiabile prin imunofluorescență), epitelii pavimentoase și cilindrice, numeroase eozinofile și cristale eozinofile (Charcot-Leyden). Mucoasa este edematiată iar epiteliul prezintă zone de descuamare și uneori de metaplazie pavimentoasă. Membrana bazală este îngroșată și conține imunoglobuline. Submucoase este puternic edematiată și conține infiltrate cu eozinofile, limfocite și plasmocite; glandele bronșice sînt hipertrofiate. Musculatura netedă a peretelui bronșic este în general puternic hipertrofiată. Modificările peretelui bronșic (edemul, hipersecreția de mucus, reacția eozinofilică și contracția musculaturii netede) se produc ca urmare a acțiunii unor alergene sau factori nealergici (infecții, frig, efort fizic, poluare atmosferică,

Scanned with OKEN Scanner

stress emoțional). Aceștia ar acționa pe cale neurogenă prin reflex vagal precum și prin eliberarea unor mediatori chimici (histamină, SRS-A, serotonină), care stimulează receptorii din peretele bronșic (Daniele, 1980). Modificări ale pereților bronșici și dopuri reziduale de mucus în căile aeriene mici se găsesc și la bolnavii asimptomatici.

În status-ul astmatic, modificările morfologice sînt mult mai severe, căile aeriene distale sînt pline cu mucus vîscos, foarte aderent iar plămînii apar hiperinflați. Senior și Lefrak (1980) susțin că la dezvoltarea status-ului astmatic componenta mucosecretorie este mai importantă decît bronhoconstricția. Acumularea de mucus vîscos în căile aeriene și incapacitatea de a fi eliminat datorită eficienței scăzute a aparatului muco-ciliar par să aibă o contribuție mult mai importantă la instalarea tabloului dramatic al sindromului obstructiv astmatiform.

BIBLIOGRAFIE

1. Bercea O., Stoicescu P., Galbenu P., E. Dinulescu, Cristea M., Kercea V., P. Șega, *Modificări biochimice și histochimice ale secreților bronșice în cursul tratamentului antimicrobian*, Com. ses. șt. anuală a Inst. ftiziologie, București, martie 1976.
2. Bignon J., Depierre A. *L'obstruction des petites voies aériennes: essai de corrélations structure-fonctions*, Poumon et coeur, 1975, 31, 233—240.
3. Boren H. G., *Alveolar fenestrae. Relationships to the pathology and pathogenesis of pulmonary emphysema*, Am. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 328—344.
4. Brille D., Decroix G., Levame M., *Definition de la bronchite chronique I. Introduction et définition clinique*, Rev. fr. Mal. Resp., 1973, 1, 411—422.
5. Blue M. L., Janoff A., *Possible mechanisms of emphysema in cigarette smokers. Release of elastase from human polymorphonuclear leukocytes by cigarette smoke condensate in vitro*, Am. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, 317—325.
6. Carilli A. D., Gohd R. S., Brown D., *A cytologic study of chronic bronchitis*, Am. Rev. Resp. Dis., 1970, 101, 696—699.
7. Ciba Foundation Guest Symposium (1959), Thorax, 14, 286.
8. Daniele R. P., *Pathophysiology of asthma*, în A. P. Fishman, Pulmonary diseases and disorders, 1980, p. 562.
9. Diaconitza Gh., Galbenu P., J. Ionesco, *Processus réactionels du médiastin pendant l'évolution des affections bronchopulmonaires chroniques*, Morgagni, 1972, 5, 65—76.
10. Ebert R. V., Terracio M. J., *The bronchiolar epithelium in cigarette smokers. Observations with the scanning-electron microscope*, Am. Rev. Resp. Dis., 1975, 111, 4—11.
11. Gammarrota V., D'Agostino N., *Valeur de l'examen cytologique des sécretions pour le diagnostic des bronchites chroniques. Premièrs considérations sur un depistage de masse*, Bronches, 1974, 24, 338—340.
12. Gough J., *The pathology of emphysema*, Med. J., 1965, 41, 392—398.
13. Heard B. E., *Clinicopathological correlation in chronic bronchitis and emphysema*, în Recent Adv. in Pathol., Ed. C. V. Harrison, J. & A. Churchill Ltd., 1966, 355—369.

Scanned with OKEN Scanner

14. Ionescu J., Galbenu P., Luţescu Laura, *Influenţa fumului de tutun asupra evoluţiei tuberculozei pulmonare experimentale*, Pneumoftiziol., 1976, 25, 237—244.
15. Lebreuil G., de Micco C., *L'emphysème pulmonaire (donées anatomo-pathologiques)*, Med. Hyg., 1974, 1117.
16. Levame M., D. Brille, Decroix G., *Définition de la bronchite chronique, II, Proposition de définition anatomique*, Rev. fr. Mal. Resp., 1973, 1, 423—448.
17. Levame M., *Aspects anatomiques de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire*, Rev. Med., 1970, 2167—2174.
18. Mc.Lean K. A., *The histology of generalized pulmonary emphysema*, Aust. Ann. Med., 1957, 6, 203—281.
19. Medici T C., Chodosh S., *Dynamique des populations cellulaires de l'expectoration dans la bronchite chronique*, Poumon et coeur, 1973, 29, 437—444.
20. Medici T. C., Chodosh S., Enslein K., *Tobacco smoke and the inflammatory process in chronic airway disease*, Am. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, 250, abstr.
21. Mitchell R. S., Silvers G. W., Goodman N., G. Dart, Maisel J. C., *Are centrilobular emphysema and panlobular emphysema two different diseases?*, Human Path., 1970, 1, 433—441.
22. Oudet P., *Les jonctions bronchiolo-alvéolaires dans l'emphysème primitif du poumon. Etude anatomo-histologique par coupes en série*, Rev. fr. Mal. Resp., 1973, 1, 618—636.
23. Oudet P., Meunier-Carus J., Weitzenblum E., Meyer P. D., *Liaisons alvéolaires des bronchioles dans la bronchite chronique. Etude par coupes en série. Recherches preliminaires*, Bronches, 1974, 24, 271—283.
24. Pratt P. C., Kilburn K. A., *A modern concept of the emphysema based on correlations of structure and function*, Human Path, 1, 443—463.
25. Reid L., *The pathology of emphysema*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1967.
26. Reid L., *Chronic obstructive lung disease*, în A. P. Fishman, Pulmonary diseases, and disorders, 1980, p. 503.
27. Senior R. M., Lefrak S. S., *Status asthmaticus în A. P. Fishman*, Pulmonary diseases and disorders, 1980, p. 593.
28. Spencer H., *Pathology of the lung*, vol. I, Pergamon Press, 1977.
29. Thurlbeck W. M., *Pulmonary emphysema*. Amer J. Med. Sci., 1963, 246, 332—345.
30. Valdivia E., *Small pulmonary vessels in advanced pulmonary emphysema*, Arch. Pathol., 1974, 97, 216—220.

Scanned with OKEN Scanner

4

PROBLEME ACTUALE ALE EXAMENULUI BACTERIOLOGIC AL SPUTEI ÎN BRONȘITELE CRONICE

(Izolarea și identificarea bacteriilor patogene)

INTRODUCERE

Infecția microbiană joacă un rol primordial în evoluția bronșitelor cronice și bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC), repetiția episoadelor de infecție acută sau subacută fiind una din cauzele majore ale agravării bolii și ale apariției decompensărilor respiratorii grave. Exacerbările infecțioase sezoniere, inițiate frecvent de virozele căilor respiratorii superioare, au ca manifestare comună intensificarea tusei, creșterea volumului sputei și purulenței acesteia, asociate în grade și modalități variate cu alte semne de infecție (febră, leucocitoză, VSH crescut) și cu agravarea obstrucției bronșice (dispnee, „wheezing", cianoză). Deși unele exacerbări acute ale fenomenelor bronhoobstructive pot fi declanșate și de factori neinfecțioși (de ex. poluarea atmosferei), infecția bacteriană reprezintă în mod obișnuit o condiție patogenică dominantă în evoluția BPOC iar chimioterapia antimicrobiană ocupă, pentru acest motiv, o poziție centrală în tratamentul acestui grup de afecțiuni.

Problematica examenului bacteriologic al sputei în exacerbările infecțioase ale bronșitelor cronice este complexă și comportă încă numeroase aspecte incomplet clarificate. O primă dificultate în izolarea și identificarea germenilor patogeni responsabili de apariția infecției bronșice decurge din caracterul neadecvat al sputei, produs patologic constant supus contaminării cu flora microbiană „normală" a cavității orofaringiene. Identificarea agenților patogeni, laborioasă, exigentă și expusă la numeroase erori rămîne rezervată unităților ce dispun de mijloace specializate de recoltare a sputei și prelucrare bacteriologică a acesteia. Faptul că infecțiile cu caracter episodic ale bronșiticilor cronici recunosc drept agenți patogeni un număr limitat de specii bacteriene facultativ patogene („oportuniste"), printre care *H. influenzae* și *D. pneumoniae* se află pe primul plan, a permis adoptarea unor tratamente, în mare măsură standardizate. Ele sînt bazate pe studiile privind chimiosensi-

Scanned with OKEN Scanner

bilitatea actuală a speciilor în cauză, fără ca examenul bacteriologic să fie indispensabil la cazurile individuale. Dimpotrivă, acest examen capătă o importanţă esenţială la cazurile severe, cu infecţie cronicizată şi tratamente chimioantibiotice frecvente, cazuri la care structura florei bacteriene suferă modificări profunde, iar speciile cu spectru redus de chimiosensibilitate (enterobacterii, stafilococi, pseudomonas) devin preponderente. Orientarea corectă a tratamentului reclamă în astfel de cazuri identificarea agentului etiologic al infecţiei bronşice şi determinarea chimiosensibilităţii lui.

Lucrarea de faţă cuprinde o sinteză a cunoştinţelor şi orientărilor actuale privind problemele examenului bacteriologic al sputei la bolnavii de bronşită cronică. În cuprinsul ei ne propunem să valorificăm atît datele literaturii cît şi cercetările efectuate în acest domeniu de Institutul de ftiziologie din Bucureşti şi de alte laboratoare din ţară privitoare la izolarea şi identificarea bacteriilor patogene cu rol etiologic în puseele infecţioase acute ale bronşitelor cronice.

FLORA BACTERIANĂ NORMALĂ A CĂILOR RESPIRATORII

În timp ce căile respiratorii subglotice (trahee şi bronhii) sînt la individul normal sterile (Brumfitt, 1957; Lees, 1959; Gernez-Rieux, 1964 ş.a.), orofaringele şi nasul sînt intens populate de o floră comensală constituhită din germeni saprofiţi şi potenţial patogeni a cărei densitate se ridică pînă la 10^6—10^9 germeni/ml. Astfel, Rosenberg (citat de Murray, 1975) a evaluat frecvenţa microorganismelor din secreţia orofaringee la cel puţin 10^6/ml. Flora bucodentară este compusă în proporţie de 70% din germeni aerobi, 22% fiind strict aerobi, iar tulpinile izolate sînt numeroase şi variate. Au fost identificate 14 genuri bacteriene din care aproape 50% reprezentate de coci grampozitivi, mai ales streptococi. Speciile saprofite cele mai frecvent izolate din gură şi faringe sînt streptococul viridans, stafilococul epiderdimidis şi neisseriile. Frecvent se găsesc şi bacili grampozitivi *(Corynebacterium* şi *Lactobacillus).* În componenţa florei comensale buconazofaringiene au fost frecvent puşi în evidenţă şi germeni potenţial patogeni, mai ales *Haemophilus influenzae* şi *D. Pneumoniae* (Killian, 1972; Haas, 1977; Dumitrescu, 1959; Burcoveanu, 1973). Killian şi colab. (1972) au arătat că la 78% din copiii sub 1 an *Haemophilus* este prezent în naso-faringe. Frecvenţa colonizării cu germeni aparţinînd acestui gen creşte la 96% la copiii între 1 şi 2 ani şi la 98% după 2 ani. Rata purtătorilor de *Haemophilus* s-a arătat a fi egală la copiii cu infecţii clinice evidente şi la cei fără simptomatologie clinică de infecţie a tractului respirator superior. Autorii citaţi au demonstrat faptul că speciile din genul *Haemophilus* reprezintă o „floră normală" a tractului respirator superior la copil, colonizarea ei fiind evidentă din primele zile după naştere la copiii internaţi. Aceiaşi autori au mai precizat prezenţa în flora comensală la copil şi a *D. pneumoniae* (în 31 din 130 cazuri), a streptococului hemolitic (6 cazuri), a stafilococului auriu (5 cazuri), a *E. coli* (7 cazuri) şi a *Klebsiellei pneumoniae* (1 caz). Frecvenţa apreciabilă a colonizării orofaringelui normal cu specii bacteriene potenţial patogene reiese şi din datele lui Gaertner-Knothe (1966) care arată

TABELUL 4.1

Flora bacteriană izolată din orofaringe la indivizii sănătoşi (după Gaertner-Knothe, 1966)

Germen	Frecvenţă
Pneumococi	20—40%
H. influenzae	10—50%
Stafilococ auriu (coagulazo-pozitiv)	40—80%
Streptococ piogen (P)	5—20%
Enterobacterii	1— 5%

că la 40—80% din indivizii sănătoşi se izolează *H. Influenzae* (tabelul 4.1).

Bacteriile anaerobe ocupă de asemenea un loc important printre microorganismele izolate din orofaringele normal. Toate speciile incriminate în patologia infecţioasă cu germeni anaerobi a tractului respirator (*Fusobacterium, Bacteroides, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella* etc.) fac parte din flora bucodentară normală. Cultivarea salivei persoanelor cu o bună igienă dentară evidenţiază regulat anaerobi în concentraţia de 10^8 microorganisme pe ml. Aceşti germeni depăşesc numeric, după Bartlett şi Feingold, (1974), pe cei aerobi sau facultativ anaerobi cu care s-ar afla în raportul 5—10 : 1.

CONTAMINAREA OROFARINGIANĂ A SECREŢIILOR BRONŞICE. METODE DE DECONTAMINARE

Sputa este un produs heterogen, rezultat din amestecul în proporţii variabile al secreţiilor provenite din căile respiratorii profunde cu secreţiile căilor aerodigestive superioare (faringe, cavitate bucală, cavitate nazală şi sinusuri). Din punct de vedere bacteriologic se poate vorbi de o „contaminare" sistematică a secreţiilor bronhopulmonare de către flora „normală" a căilor aerodigestive superioare, contaminare care face ca sputa să fie un „fals indicator" în bacteriologia arborelui bronşic (Lees şi Mc Naught, 1959). Într-adevăr, sputa expectorată spontan de bolnavii cu infecţii bronhopulmonare bacteriene conţine de regulă o floră polimicrobiană, în care se asociază bacterii saprofite ale cavităţii orofaringee, bacterii potenţial-patogene ale căilor aerodigestive superioare (vezi mai sus) şi bacterii patogene cu rol etiologic în procesul infecţios bronhopulmonar. În aceste condiţii examenul bacteriologic nu se poate rezuma la izolarea şi identificarea germenilor pe care produsul patologic îi conţine, ci trebuie să precizeze speciile cărora li se poate atribui calitatea de agent cauzal al infecţiei, fapt care complică considerabil tehnica recoltării şi prelucrării de laborator a sputei.

Artificiile tehnice prin care se poate realiza disocierea florei patogene din spută de flora de contaminare orofaringiană (tabelul 4.2) vizează pe de o parte momentul recoltării iar pe de altă parte pe cel al prelucrării de laborator. Referitor la artificiile de recoltare trebuie subliniat mai întîi că singurele modalităţi de a obţine secreţii bronşice necontaminate, puncţia transtraheală şi aspiratul bronşic cu sondă bronhoscopică protejată, sînt de o aplicare foarte limitată chiar în clinici şi mari unităţi spitaliceşti.

Puncţia transtraheală, propusă de Pecora (1959), este considerată drept cea mai eficientă modalitate de prelevare selectivă a secreţiilor bronşice. Deşi autorii care au practicat-o o apreciază drept „facilă, sim-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.2

Avantaje şi dezavantaje ale diferitelor metode pentru eliminarea contaminării orofaringiene a sputei

Metoda	Avantaje	Dezavantaje
Spălarea sputei	— corectează spectrul bacterian (se izolează mai frecvent *H. influenzae* şi mai rar flora normală şi coliformă) — nu necesită condiţii speciale — inofensivă, netraumatizantă — repetabilă	— decontaminare parţială dependentă de numărul spălărilor — relativ laborioasă
Aspirat bronşic	— corectează spectrul bacterian — dispensează de spălare	— risc de contaminare prin manevrele de anestezie, starea de anestezie, cateterismul traheo-bronşic (aspiraţie, propulsie) — nocivitate posibilă pentru floră (antiseptice, anestezice) — aplicabilitate relativ restrînsă — greu repetabilă
Puncţia transtraheală	— fidelitate maximă — dispensează de spălare	— procedeu de excepţie — greu repetabilă — nu elimină integral riscul contaminării (chinte de tuse cu aspiraţie de secreţii)

plă şi inofensivă" (Le Melletier şi Browaeys, 1967) ea rămîne totuşi o metodă instrumentală greu de transformat într-o manevră de rutină. În plus chintele de tuse, deseori violente, pe care le poate declanşa introducerea cateterului favorizează aspiraţia salivei şi mucozităţilor orofaringee. În acest caz contaminarea secreţiilor bronşice este inevitabilă, aşa cum arată prezenţa pe frotiu a numeroase epitelii pavimentoase bucale.

Prelevarea prin aspirat bronşic în cursul bronhoscopiei (cu sondă „protejată") este preferată de mulţi autori puncţiei transtraheale (Enjalbert, Lareng şi Goze, 1970; Waterman şi col., 1969; Scharkoff, 1970). S-a arătat însă că tubul bronhoscopic poate antrena secreţii provenind din căile aerodigestive superioare şi că în plus, manevrele de anestezie şi anestezia însăşi favorizează penetraţia mucozităţilor faringee în trahee. Le Melletier şi Browaeys (1967) au arătat că la jumătate din 62 pacienţi, care înaintea bronhoscopiei au făcut gargară cu o suspensie de spori de *B. subtilis*, aceşti spori au fost regăsiţi în trahee şi în bronhia lobară inferioară, deşi prelevările s-au făcut cu tampon steril protejat de un tub de sticlă lung. Sporii au fost puşi în evidenţă mult mai frecvent la pacienţii care aveau o „floră naturală" abundentă. Pe de altă parte persistenţa vaporilor de formol sau a antisepticelor utilizate pentru ste-

Scanned with OKEN Scanner

rilizarea materialului poate altera viabilitatea germenilor mai fragili. De asemenea anestezicele locale printre care și lignocaina pot avea o acțiune inhibitorie asupra germenilor din spută.

Recoltarea selectivă a secrețiilor bronșice prin puncție transtraheală sau aspirat bronșic protejat nu exclude contaminarea cu flora orofaringiană și aceasta nu numai din cauzele de ordin tehnic amintite mai sus dar și din cauze ținînd de fiziopatologia infecțiilor bronșice. La individul sănătos diafragmul glotic separă zona bacteriologic sterilă a sistemului traheobronșic de zona supraglotică intens contaminată. Această separație, relativ tranșantă, este rezultatul acțiunii mecanismelor de apărare bronhopulmonară, mecanisme a căror eficiență este considerabil diminuată în cursul bronșitelor cronice (vezi Anastasatu, 1978). S-a demonstrat astfel că, dacă la individul normal secrețiile tractului respirator distal sînt sterile (Gernez-Rieux și col., 1964; Lees și McNaught, 1960; Bartmann și Brandt, 1963), în bronșita cronică flora bacteriană este prezentă chiar în afara perioadelor acute (Medici și Chodosh, 1972) realizînd o infecție latentă cronică (Voisin și Tonnel, 1973). Pentru acest motiv secreția bronșică recoltată prin puncție transtraheală sau aspirat bronșic protejat de la bronșiticii cronici poate conține o floră polimicrobiană variată incluzînd și speciile saprofite și potențial patogene comune care au invadat spațiul subglotic datorită carenței mecanismelor naturale de apărare bronhopulmonară (Murray și Washington, 1975).

Izolarea frecventă în bronșita cronică a unei flore mixte chiar în cazul utilizării metodelor de prelevare selectivă menționate ca și dificultățile tehnice legate de aplicarea acestor metode în activitatea de rutină explică interesul acordat de majoritatea cercetărilor cunoscutei tehnici de spălare a sputei (Mulder, 1938) care, operînd cu spută emisă spontan, realizează separarea florei patogene de flora de contaminare exclusiv prin proceduri de laborator.

Spălarea sputei preconizată de Kitasato (1892) și reluată de Mulder (1938) constă în fragmentarea grunjilor de spută purulentă prin spălarea lor repetată în ser fiziologic înainte de examenul bacteriologic. Grație acestei metode autorii olandezi și britanici au putut demonstra frecvența ridicată cu care poate fi izolat *H. influenzae* în sputa bronșiticilor cronici.

Este bine stabilit în prezent că tehnica spălării sputei nu realizează o deplină îndepărtare a contaminării secrețiilor bronșice cu secrețiile orofaringiene și cu flora „salivară". Demonstrative în acest sens sînt datele lui Laurenzi și col. (1961), care au infectat nasul și gura unui grup de indivizi cu o tulpină de *Serratia marcescens* constatînd că după 9 spălări acest germen nu a dispărut din spută. O altă dovadă este frecvența ridicată a secrețiilor bronșice sterile în cazul recoltării prin puncție transtraheală și sondă bronhoscopică protejată (15—64%) în comparație cu frecvența foarte redusă (2—9%) a sputelor devenite sterile după spălare în afecțiunile pulmonare netuberculoase (Scharkoff, 1970). Se poate afirma totuși că pentru activitatea de rutină, spălarea sputei, ca timp preliminar al examenului bacteriologic al sputei, reprezintă un progres cert. După Lapinski, Flakas și Taylor (1964) spălarea sputei ar da rezultate apropiate de cele ale prelevării transtraheale. Aceiași autori au arătat că spălarea sputei determină o modificare semnificativă a spectrului bacterian al sputei bronșiticilor cronici, modificări ale căror caractere esențiale sînt: creșterea frecvenței izolării *H. influenzae* (de 2,5 ori) și reducerea de peste 3 ori a frecvenței izolării florei salivare normale a

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.3

Efectul „spălării" asupra structurii florei bacteriene izolate din spută
(Lapinski, Flakas și Taylor, 1964)

Germen / Metoda	Spută purulentă Nr. izolări din 120 eșantioane		Spută nepurulentă Nr. izolări din 103 eșantioane	
	cu spălare	fără	cu spălare	fără
H. influenzae	48	19	3	0
D. pneumoniae	37	32	8	7
Ps. aeruginosa	14	16	2	7
Staf. auriu	2	5	0	1
Coliforme	7	13	3	21
„Floră normală"*	10	35	79	69
Sterilitate	2	0	8	0
Total	120	120	103	103

* streptococi și neisserii

cavității orofaringiene (streptococi și neisserii) (tabelul 4.3). Alte studii comparative asupra sputei prelucrate sau nu prin spălare au apreciat că spălarea determină reducerea cu 50% mai ales a speciilor salivare sau de colonizare (streptococi, neisserii, levuri, bacili gramnegativi) ca și a epiteliilor plate (Kramer, 1970). Comparînd pe un lot de 200 bolnavi cu diferite boli pulmonare netuberculoase rezultatul culturilor efectuate, la același bolnav, din sputa spălată și, respectiv, din aspirat, Scharkoff (1970) a constatat o concordanță a florei cultivate în 83,2% din cazuri. În același sens Bartmann și Brandt (1962), comparînd rezultatele obținute prin examenul bacteriologic al aspiratului bronșic (cu sondă protejată) și al sputei purulente spălate, constată o concordanță de 88% în izolarea florei bacteriene și diagnosticul infecției bronșice.

Datele literaturii sînt în general concordante în ce privește valoarea practică a examenului bacteriologic după spălarea sputei. Se admite că acest procedeu, accesibil tuturor laboratoarelor de bacteriologie, fără să fie ideal, realizează o „diluare" semnificativă a germenilor contaminanți, ceea ce permite creșterea abundentă a „adevăraților" germeni ai sputei (Brumfitt și col., 1957; Bucher, 1957; Bartman și Brandt, 1962 ș.a.).

Eficiența spălării sputei trebuie sistematic controlată prin examen microscopic pe lamă, criteriul de bază fiind rarefierea pînă la proporții neglijabile a celulelor epiteliale plate de proveniență bucală. După Murray și Washington (1975) densitatea acestor celule trebuie redusă la cel mult 10 celule pe cîmpul microscopic examinat cu obiectivul ×10 (colorația Gram). Folosind acest criteriu, Bogdănescu, Bercea și colab. (1976) au constatat că în cazul sputelor purulente și mucopurulente spălate numai 3% și respectiv 10% au prezentat la examenul microscopic mai mult de 10 epitelii plate/cîmp microscopic. Frecvența acestor celule a crescut la 24% în sputele mucoase, ceea ce arată calitatea deficitară a acestui ultim produs pentru examenul bacteriologic ca și imposibilitatea de a ameliora mult calitatea lui prin spălare.

Scanned with OKEN Scanner

CRITERII DE PATOGENITATE A BACTERIILOR IZOLATE DIN SPUTĂ

Mijloacele disponibile pentru diminuarea influenței perturbante a florei de contaminare orofaringiană (spălarea sputei, aspirat bronșic „protejat" și puncție transtraheală) nu permit, din motivele arătate mai sus, decît o separare imperfectă a germenilor proveniți din căile respiratorii profunde de flora nepatogenă contaminantă. În plus, chiar secreția bronșică autentică este contaminată frecvent, la bronșiticii cronici, de flora căilor aerodigestive superioare, ca urmare a reducerii eficienței mecanismelor de apărare bronhopulmonară. Se admite în prezent că în bronșita cronică, infecția bronșică se realizează prin invazia căilor respiratorii inferioare de către flora mixtă comensală, normală din orofaringe. Astfel la bolnavii cu bronșită cronică, Haas (1977), comparînd flora orofaringiană cu cea obținută prin puncție transtraheală, a găsit întotdeauna *H. influenzae* și *D. Pneumoniae* în arborele superior și inferior iar pentru *D. pneumoniae* și aceleași tipuri serologice. La noi în țară, Dumitrescu și col. (1959) au pus în evidență aproximativ aceeași floră în secrețiile faringiene și în sputa bolnavilor cu bronșită cronică (tabelul 4.4). În perioada exacerbărilor acute ale bronșitelor cronice, Burcoveanu (1973) a pus în evidență 36% purtători faringieni de *H. influenzae* și 14% purtători nazali. Din cazurile examinate în perioada de acalmie numai 12% au fost purtători faringieni de *H. influenzae*. Asemănarea dintre flora bronșică din bronșita cronică și cea din orofaringe a fost demonstrată și de examenele efectuate pe secrețiile bronșice recoltate prin puncție transtraheală și prin sondă bronșică protejată. Examinînd 47 aspirate recoltate prin puncție transtraheală, Murray și Washington (1975) au pus în evidență în 62% din aceste produse pe lîngă flora constituită din germeni potențial patogeni și specii saprofite ca streptococul viridans și neisserii. În 29 dintre produse germenii „salivari" reprezentau flora predominantă.

Datele de mai sus subliniază încă o dată complexitatea problemelor cu care este confruntat în practică examenul bacteriologic al sputei. Reducerea contaminării „de tranzit" a secrețiilor bronșice nu poate eli-

TABELUL 4.4

Concordanța izolării florei microbiene în secreția faringiană și spută în bronșita cronică
(Dumitrescu și col., 1959)

Germeni găsiți	Numai în secreția faringiană (cazuri %)	Numai în spută (cazuri %)	În faringe și spută (cazuri %)
Coci grampozitivi	4	—	96
Tetrageni	43	38	19
Micrococi caterali	35	35	30
Bacili grampozitivi	24	19	57
Cocobacili Pfeiffer	50	42	8
Bacili Friedlender	30	27	43
Fuzospirili	50	25	25

Scanned with OKEN Scanner

mina contaminarea „de invazie" a arborelui bronşic, care intervine pe fondul slăbirii apărării naturale a sistemului bronhopulmonar. Flora bacteriană patogenă a infecţiilor bronşice apare, în consecinţă, frecvent asociată în spută cu specii saprofite şi specii potenţial patogene dar fără patogenitate actuală. Simpla izolare a uneia sau mai multor specii bacteriene din sputa spălată nu constituie *ipso facto* dovada rolului etiologic, respectiv a patogenităţii microorganismelor în cauză. Patogenitatea lor trebuie demonstrată prin argumente de ordin citologic, bacteriologic, serologic ş.a.

După May (1970, 1973), criteriile care permit să se caracterizeze patogenitatea unui germen izolat din spută sînt: a) izolarea mai frecventă a germenului din sputa purulentă decît din cea mucoasă; b) dispariţia sub tratamentul eficace; c) reapariţia odată cu reşuta infecţioasă şi d) prezenţa anticorpilor circulanţi specifici. La aceste criterii Verges (1972) a adăugat şi criteriul cantitativ al numărului de germeni pentru a diferenţia speciile virulente (96×10^6 bacterii pe 1 ml spută) de cele comensale nevirulente (48×10^6 bacterii/ml spută).

Cei mai mulţi autori subliniază corelaţia strînsă dintre prezenţa *H. influenzae* şi purulenţa sputei bronşiticilor cronici (tabelul 4.5). Jenne şi col. (1970) au arătat că în timp ce în sputa mucoasă sau mucopurulentă frecvenţa izolării acestui germen a fost de 34%, ea s-a dublat (68%) în cazul bolnavilor cu sputa purulentă şi a atins 72% la cei cu sputa verzuie. Adeseori (23% din cazuri), *H. influenzae* a fost găsit asociat cu *D. pneumoniae*. Frecvenţa cu care se izolează pneumococul este mai mică decît în cazul *H. influenzae*, ea variind între 16% (Voisin şi col., 1973; Jenne şi col. 1970) şi 49% (Scharkoff, 1970) şi nu a putut fi corelată cu purulenţa sputei. Mai recent, Le Lirzin şi col. (1976) au demonstrat că, în timp ce în sputele purulente frecvenţa florei potenţial patogene a fost egală cu cea a florei salivare (61%), în sputele mucopurulente ea a

TABELUL 4.5

Corelaţia dintre purulenţa sputei şi frecvenţa izolării H. influenzae şi D. pneumoniae (după Crofton, 1970)

Autor	Nr. eşantioane de spută M=mucoasă P=purulentă	*H. influenzae* prezent	*D. pneumoniae* % din cazuri
Edwards şi col. (1957)	164 M	34%	
	156 P	65%	
Murdoch şi col. (1959)	191 M	15%	
	106 P	58%	
Miller şi Jones (1964)	110 M		
	20 P	40%	36%
	110 M	70%	45%
	20 P		
Wade şi col. (1965)	113 M		32%
	69 P		41%
	113 M	13%	
	69 P	33%	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.6

Corelația între aspectul macroscopic al sputei și frecvența izolării florei potențial patogene la examenul bacteriologic inițial sau după o pauză a antibioterapiei (98 produse)

Aspectul macroscopic al sputei	Număr de produse			
	Total	Fără floră	Cu *Haemophilus* sau (și) *D.pneumoniae*	Cu enterobacteriacee sau (și) *Pseudomonas* sau (și) stafilococ
Purulent	25	0	10	15
Purulent-mucus	50	2	33	15
Muco-seros	23	18	3	2

(după Bogdănescu, Bercea și col., 1976)

diminuat la jumătate (43 față de 83%) iar în cele salivare la o treime (29 față de 76%). La noi în țară Bogdănescu, Bercea și col. (1976) au confirmat pe 98 eșantioane de spută recoltate de la cazuri de bronșită cronică corelația existentă între gradul purulenței sputei și frecvența izolării *H. influenzae, D. pneumoniae, Enterobacteriaceae, Pseudomonas* sau *Stafilococi* (tabelul 4.6). În același sens pledează și datele publicate de Murray și Washington (1975) care au constatat că în sputele a căror purulență este stabilită microscopic, frecvența speciilor patogene este similară celei găsite în produsul obținut prin puncție transtraheală (în medie 2,7 specii față de 2,4). Ea se reduce la jumătate în cazul sputelor salivare (cu numeroase celule epiteliale bucale). Pe această bază autorii susțin necesitatea unui triaj prealabil al sputelor pentru examenul bacteriologic. Criteriul de triaj propus constă în selecționarea sputelor cu un conținut sărac de celule epiteliale plate (vezi mai sus) și în același timp, bogate în leucocite polinucleare (tabelul 4.7).

Datele trecute în revistă arată că patogenitatea unei tulpini bacteriene izolate din spută devine verosimilă mai ales atunci cînd produsul patologic prezintă stigmatele *microscopice* ale purulenței (predominanța

TABELUL 4.7

Criterii de patogenitate a florei bacteriene din spută
(după Bogdănescu și col., 1978)*

1. Spută purulentă, cu predominanța polinuclearelor neutrofile în formula citologică.
2. Microscopie: floră bogată pe frotiurile colorate cu Gram; predominanța bacteriilor potențial-patogene; prezența germenilor fagocitați; prezența capsulei la *D.pneumoniae* și *M.influenzae.*
3. Culturi: existența unuia sau mai multor germeni care cresc abundent pe medii.
4. Concordanță între *microscopie* și *cultură* (predominanța *acelorași* germeni).

* Alte criterii utilizate: răspunsul terapeutic la chimioantibioticele cu acțiune asupra germenului în cauză (ameliorare clinică, dispariția purulenței macro- și microscopice a sputei (sub tratament, dispariția germenului incriminat sub tratament și reapariția în caz de reșută), prezența anticorpilor circulanți ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

leucocitelor polinucleare). Mai puțin concludent și deseori înșelător este aspectul macroscopic al sputei (vezi Bercea, 1978).

Un al doilea jalon în evaluarea rolului patogen al bacteriilor izolate din spută îl constituie densitatea și contextul citologic în care germenii din specia incriminată apar în produsul patologic. Bacteriile patogene se multiplică activ în arborele bronșic și dobîndesc o preponderență cantitativă față de cele nepatogene. În același timp ele parazitează celulele mucoasei bronșice și sînt fagocitate de leucocite și macrofage. Tabloul citobacteriologic al frotiurilor preparate din spută reflectă aceste relații, pe de-o parte prin evidențierea unei flore bogate, în care predomină una sau mai multe din bacteriile potențial patogene dar, ocazional, și unele specii obișnuit saprofite, iar pe de altă parte prin abundența leucocitelor polinucleare, parte distruse, parte intacte, și a germenilor intracelulari. Rezultatul însămînțărilor reproduce noțiunea cantitativă stabilită de examenul microscopic prin creșterea intensă, cu colonii numeroase ale unora sau mai multora din germenii vizulizați pe frotiuri.

Pe baza experienței laboratorului de bacteriologie al Institutului de ftiziologie din București, Bogdănescu, Bercea și colab. (1976, 1978) au propus adoptarea următoarelor criterii bacteriologice și citologice de evaluare a „responsabilității etiologice" a bacteriilor izolate din spută în exacerbările infecțioase acute ale bronșitelor cronice (tabelul 4.8):

1. Existența procesului inflamator acut, identificat prin purulența macroscopică a sputei și prin predominanța leucocitelor neutrofile în formula citologică a sputei.

2. Existența pe frotiul colorat Gram a unei flore bogate cu predominanța germenilor potențial patogeni (*D. pneumoniae*, *H. influenzae*, stafilococi, bacili gramnegativi) sau chiar a unor germeni „salivari" (neisserii). Prezența germenilor fagocitați și a capsulei la *D. pneumoniae* și *H. influenzae*.

3. Existența unuia sau a mai multor germeni, mai ales din grupul celor potențial patogeni, care cresc abundent pe mediile de cultură (pînă la cadranele 3 sau 4 ale plăcilor însămînțate, cu metoda semicantitativă).

4. Concordanța între germenii potențial patogeni predominanți pe frotiu și pe mediile de cultură.

TABELUL 4.8

Corelația dintre numărul speciilor bacteriene izolate și densitatea celulelor epiteliale plate din spută
(Murray și Washington, 1975)

Grup	Compoziția celulară* (Nr./cîmp)		Eșantioane (nr.)	Media speciilor izolate (nr.)
	Celule plate epiteliale	Leucocite		
1	25	10	54	4,2
2	25	10—25	42	4,2
3	25	25	112	4,4
4	10—25	25	68	4,2
5	10	25	99	2,7
ATT**	—	—	47	2,4

* Gram, mărire × 100.
** Aspirat transtraheal.

Scanned with OKEN Scanner

Restul criteriilor de patogenitate, discutate în literatura de specialitate (prezența precipitinelor serice antihaemophilus, dispariția florei patogene dominante în urma tratamentului antimicrobian eficace ș.a.) sînt pînă în prezent mai puțin bine codificate și se află încă în curs de studiu.

Patogenitatea germenilor izolați din spută, stabilită după criteriile trecute în revistă mai sus rămîne totuși o patogenitate probabilă și sub anumite aspecte încă controversată.

Toate cercetările sînt de acord în a atribui *H. influenzae* cel mai important rol patogen în determinarea exacerbărilor acute ale bronșitelor cronice. Izolarea lui frecventă, asocierea prezenței lui cu purulența sputei, frecvența ridicată cu care s-au pus în evidență precipitinele antihemofil sînt argumentele majore în acest sens. Pe baza acelorași criterii s-a atribuit și *D. pneumoniae* un important rol etiologic. Larg acceptată este și patogenitatea stafilococului auriu, încriminat mai ales în eșecurile tratamentului antimicrobian al bronșitei cronice.

În ce privește rolul patogen al bacililor gramnegativi și mai ales al enterobacteriilor și al grupului Pseudomonas, care au fost din ce în ce mai frecvent izolați de la bolnavi supuși tratamentelor repetate și prelungite cu antibiotice, opiniile sînt încă discordante. Unele cercetări contestă patogenitatea acestei categorii de germeni în bronșita cronică, aducînd drept argument principal lipsa de corelație în care se află frecvent izolarea lor cu purulența sputei, prezența anticorpilor specifici circulanți și cu rezultatul chimioterapiei. Citățm în acest sens rezultatele studiilor lui May (1959—60) care a găsit germenii în cauză cu o frecvență egală în sputele purulente ca și în cele mucoase sau salivare. Numeroși autori promovează părerea că ei sînt deseori germeni „de colonizare" ai căilor aeriene inferioare sau de substituire a florei patogene (în special *H. influenzae),* vorbind de o „suprainfecție" cu acești germeni care ar invada bronhiile (Hansen și col., 1973, May, 1973). După Bertrand și col. (1973), invazia s-ar produce după dispariția hemofilului și pneumococului care în anumite condiții ar avea rolul de inductori ai infecției. Acești autori

TABELUL 4.9

Flora bacteriană din spute în cursul episoadelor infecțioase acute ale bronșitelor cronice (asistență ventilatorie cu piesă bucală sau cu mască)
(după Bertrand și col., 1973)

Datele prelevărilor	Inițiale	Din a 2-a în a 10-a zi de antibioterapie	După aceasta
Pneumococ	3	—	—
Stafilococ	3	9	—
Streptococ	4	4	—
Neisseria	2	2	—
Proteus	2	15	1
Escherichia coli	2	3	—
Klebsiella pneumoniae	—	11	5
Alte enterobacterii	2	4	—
B. piocianic	1	5	1
Candida	1	4	—
	20	57	7

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.10

Flora bacteriană a secreţiilor bronşice în cursul decompensărilor respiratorii grave ale bronşitelor cronice
(bolnavi cu traheotomie sau intubaţie — ventilaţie endotraheală — 100 cazuri) (după Bertrand şi col., 1973)

Datele prelevărilor	Iniţiale	În a 2-a, în a 10-a zi de antibioterapie	După aceasta
Pneumococ	6	3	1
Stafilococ	5	25	11
Streptococ	4	9	6
Alţi coci	7	1	—
Proteus	8	22	9
E. coli	3	6	1
Klebsiella	3	10	1
Alte enterobacterii	2	6	3
Piocianic	4	22	11
Moraxella	—	2	—
Candida	4	2	1

au observat pe bolnavii internaţi cu insuficienţă respiratorie nu numai o izolare frecventă a stafilococului şi bacililor gramnegativi dar şi o creştere importantă a acestora după 10 zile de antibioterapie şi după ce li s-a acordat o asistenţă ventilatorie cu piesă bucală, traheotomie sau intubare (tabelele 4.9 şi 4.10).

Dacă rolul acestor germeni rămîne discutabil, el nu poate fi nici total contestat mai ales datorită faptului că ei se izolează în special la bolnavi cu mare deficit imunitar general şi local (Voisin, 1973). Drept argumente în favoarea patogenităţii lor, Bertrand şi col. (1973) citează cazurile la care persistă purulenţa sputei cît timp nu sînt eliminaţi, şi cvasiconstanţa intervenţiei lor în complicaţii (bronhopneumonie, septicemie). După autorii citaţi, faptul că în ser nu pot fi evidenţiate precipitine specifice ar putea fi explicat prin dezvoltarea acestor germeni în secreţii, fără contact cu structurile parietale profunde. May (1973), care înclină să nege bacililor gramnegativi menţionaţi orice rol patogen direct, admite totuşi că ei ar putea interveni prin producţia de penicilinază care ar proteja hemofilii şi pneumococii de acţiunea tratamentelor cu penicilină şi derivaţii acesteia.

Mecanismul prin care din flora mixtă, alcătuită din mai mulţi germeni potenţial patogeni, unul singur sau doi devin patogeni în stadiile acute ale bronşitei cronice nu este încă bine precizat. După Green (1968) ar fi vorba de o selecţie a unui singur germen din flora mixtă, selecţie realizată de unii din factorii cu efect depresiv asupra activităţii bactericide a plămînului ce intervin în etiologia bronşitei cronice. Experimental s-a putut observa selecţia bacilului Proteus la şoarecele infectat cu o floră mixtă şi căruia i s-a administrat etanol, substanţă cu acţiune selectivă de inhibare a activităţii antibacteriene a macrofagelor alveolare.

Scanned with OKEN Scanner

OBSERVAȚII PRIVIND TEHNICA EXAMENULUI BACTERIOLOGIC AL SPUTEI

Numeroasele cercetări au subliniat condiționarea succesului examenului bacteriologic al sputei de efectuarea lui *înainte* de aplicarea tratamentelor chimioantibiotice sau după o pauză convenabilă (Brummer și colab., 1968; Gernez-Rieux și col., 1964). După Bartmann și Brandt (1963) pauza terapeutică „ideală" trebuie să aibă o durată de 3 săptămîni, condiție dificil de realizat în practica curentă. Influența perturbantă pe care o exercită tratamentul chimioantibiotic asupra rezultatului examenului bacteriologic al sputei este, după majoritatea opiniilor, considerabilă (imposibilitatea aprecierii corecte a predominanței unei anumite specii microbiene, răspunsului leucocitar și fagocitozei).

Pe de altă parte, efectuarea examenului bacteriologic cu întîrziere față de momentul recoltării sputei compromite de asemenea grav șansa stabilirii unui diagnostic etiologic corect, și aceasta datorită rarefierii și dispariției rapide a germenilor potențial patogeni (*H. influenzae* și *D. pneumoniae*) și proliferării microorganismelor saprofite ca și a unor germeni rezistenți la antibiotice ca potențial de invazie ridicat cum sînt Enterobacteriile (Voisin și col., 1973; Sharkoff, 1970).

Timpul consumat pentru transportul și prelucrarea sputei nu trebuie să depășească 5—6 ore (May, 1971; Krebs și Steinbrück, 1968) reducerea lui la 1—3 ore sau chiar mai puțin fiind întotdeauna recomandabilă (Sharkoff, 1970; Lemercier, 1970; Charpin, 1970).

După spălarea sputei, examenul microscopic constituie un timp preliminar obligatoriu al examenului bacteriologic (vezi mai sus). El este necesar pentru a recunoaște prezența infecției bacteriene, a aprecia oportunitatea culturii și șansa acesteia de a furniza un rezultat confident (tabelul 4.11). Evidențiind flora bacteriană în ambianța celulară caracteristică infecției, frotiul preparat din spută permite trierea produselor corespunzătoare și aprecierea florei bacteriene dominante. Se consideră astfel drept inutilă însămînțarea secrețiilor „de iritație" (mucoase sau sero-mucoase) sau a secrețiilor cu celule eozinofile, sărace în bacterii. Secrețiile de iritație nu conțin germeni, sînt sărace în leucocite și conțin relativ numeroase macrofage și epitelii ciliate. Secrețiile eozinofile, eliminate de bolnavii cu astm bronșic sau bronșită astmatiformă, au aspecte macroscopice variate: mucoase, mucopurulente sau chiar purulente. Cultivarea acestor secreții este lipsită de interes deoarece ea conduce în majoritatea cazurilor la rezultate neconcludente (cultură negativă sau izolarea florei salivare). În același timp examenul microscopic evaluează eficacitatea decontaminării sputei prin spălare (vezi mai sus). Secrețiile purulente de proveniență bronhopulmonară se caracterizează prin predominanța granulocitelor neutrofile deseori conținînd bacterii fagocitate (vezi Bercea, 1978) și prin prezența de macrofage, celulele epiteliale bronșice și limfocite. Sputa contaminată cu secrețiii orofaringiene conține numeroase epitelii plate și, de regulă, o abundentă floră bacteriană „salivară".

Repetarea examenului bacteriologic este recomandată de numeroși autori pentru motivul că spălarea sputei nu este un procedeu cu o siguranță de 100%. După Neubert (1971) o treime din sputele macroscopic purulente apar la microscopie ca fiind intens contaminate cu floră

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.11

Rolul examenului microscopic

I *Stabilirea oportunităţii culturii*	
A. *Secreţii abacteriene* (de iritaţie sau eozinofile)	B. *Secreţii purulente* (de infecţie)
— aspect macroscopic: mucos, muco-purulent sau aparent purulent;	— aspect macroscopic: muco-purulent sau purulent;
— germeni rari sau absenţi;	— germeni numeroşi
— leucocite puţine (granulocite, neutrofile);	— neutrofile numeroase;
— relativ frecvente: macrofage, epitelii ciliate, eventual eozinofilie a sputei (peste 30%)	
cultură inutilă: sterilitate sau dezvoltarea florei orofaringiene	*cultură indicată*
II. *Controlul decontaminării*	
A. *Secreţie bronhopulmonară*	B. *Secreţie contaminată*
— floră de însoţire relativ redusă;	— floră de însoţire bogată;
— predomină granulocitele neutrofile;	— frecvente celule epiteliale plate (bucale)
— se văd: macrofage, epitelii bronşice, limfocite, eozinogile;	
— rare celule epiteliale plate (bucale)	
cultură indicată	*cultură neindicată, risc de informaţie eronată*

orofaringiană. Pe de altă parte, 44% din sputele cu aspect microscopic de secreţie bronşică purulentă nu conţin la cultură decît bacterii din nas şi gît. Rezultă că numai din 56% din sputele macroscopic purulente se izolează în condiţii optimale, la un singur examen, o floră cu mare probabilitate patogenă. Ameliorarea acestor rezultate este de aşteptat de la repetarea examenului.

În ce priveşte tehnicile bacteriologice utilizate pentru izolarea florei bacteriene în bronşita cronică, este de remarcat varietatea lor şi absenţa unei standardizări pe plan internaţional, fiecare ţară şi fiecare laborator procedînd pe baza propriei experienţe. În activitatea de rutină dificultăţile sînt reprezentate mai ales de izolarea şi identificarea *H. influenzae* şi a pneumococului dar şi de complexitatea examenului pe o floră polimorfă, în care germenul patogen e greu de izolat şi identificat.

Folosirea unor medii de cultură selective, adecvate structurii populaţiilor bacteriene din spută şi cu eficienţă verificată în izolarea şi iden-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.12

Flora bacteriană bronșică în cursul bronșitei cronice; rezultate exprimate % (după G. Mossner și W. Quartz, 1973)

Autori	*Diplococcus pneumoniae*	*Hemophilus influenzae*	*Staphylococcus aureus*	*Streptococcus pyogenes*	Enterobacterii	*Pseudomonas aeruginosa*	Număr produse
Muroch (1959)	37—55	40—58	4—21	0—2	6—7	—	148
Bucher (1960)	58	78	9	—	2	2	178
Bartmann (1962)	13—74	15—90	—	—	—	—	1196
May (1963)	44	34	9	—	20	1	274
Dennig (1964)	36	60	12	8	12	4	25
Linzenmeier (1964)	11	28	14	—	21	2	100
Gartner (1966)	42	39	16	—	26	—	446

TABELUL 4.13

Frecvența speciilor bacteriene în bronșita cronică (Bennington, 1976)

Autori	Număr cazuri	Număr produse	Germeni responsabili					
			D. pneumoniae %	*H. influenzae* %	Streptococ B %	*Staphilococcus aureus* %	*Klebsiella pneumoniae* %	*E. coli* %
Brown, C. C. Jr. (1954)	20	83	73	51	6	2	1	14
May J. R.	54	54	57	26	—	13	6	7
sputa-mucoasă	110	110	36	40	32	5	—	7
Miller D. L. (1964)								
sputa purulentă								
Stuart	20	20	45	70	20	—	—	5
Harris C. H. (1953)	113	173	51	15	5	12	1	3

Scanned with OKEN Scanner

tificarea speciilor în cauză, apare ca indispensabilă. Ca exemple pot fi citate mediile agar-şocolat şi bacitracină (pentru *H. influenzae*), agar-sînge şi mediul cu acid nalidixic (pneumococ), mediul Mc Conkey (enterobacteriacee), mediul Chapman (stafilococ auriu) ş.a. O prezentare detaliată a acestor aspecte tehnice, care nu intră în obiectivele lucrării de faţă, poate fi găsită la Bogdănescu şi colab. (1976, 1978), Burcoveanu şi Teodorovici (1971, 1975), Buttiaux Beerens şi Tacquet (1974), Hansen şi col. (1973), Hovig şi Aandahl (1969), Plecias şi Mitrică (1969) ş.a.

FLORA BACTERIANĂ DIN SPUTA BRONŞITICILOR CRONICI

Există în prezent un acord unanim asupra rolului preponderent pe care îl joacă *H. influenzae* în cadrul florei bacteriene izolate în exacerbările infecţioase acute ale bronşitelor cronice. Acest fapt, semnalat de Mulder încă din anul 1938, a fost confirmat ulterior de un mare număr de cercetări. Sintetizînd studiile publicate pînă în anul 1967, Turk şi May (1967) notează ca limite ale frecvenţei izolării *H. influenzae* 31% şi 89%. Rezultatele similare au fost înregistrate în Franţa (Gernez-Rieux şi col., 1964; Voisin, 1970; 1973), în Statele Unite şi Australia (Burns, 1972). La noi în ţară, Burcoveanu (1973) a pus în evidenţă acest germen cu o frecvenţă de 83%. Pe al doilea loc, în ordinea frecvenţei se află *D. pneumoniae* pus în evidenţă în 10—74% din cazurile de bronşită cronică (tabelele 4.12, 4.13, 4.14).

Studiile pe secreţii recoltate prin puncţie transtraheală (Le Mellетier, 1970) au evidenţiat la 61,3% din cazuri o floră unică (*H. influenzae* în 30 din 93, *D. pneumoniae* în 18 din 93 şi numai în 9 cazuri un alt germen). Cu o frecvenţă de 23,6% s-au izolat 2 şi 3 germeni, asociaţia cea mai frecventă fiind reprezentantă de *Haemophilus*-pneumococ. Astfel frecvenţa izolării *H. influenzae* a fost de 59% iar a *D. pneumoniae* de 49% aceste două specii, ca germen unic sau în asociaţie, fiind prezente în 88,6% din cazurile de bronşită cronică la care s-a izolat o floră bacteriană (tabelul 4.15). La noi în ţară Burcoveanu (1973) a găsit o floră monomicrobiană în 36,4% din cazurile de bronşită cronică la care a examinat sputa. Pe acest material a predominat *H. influenzae* (82,7%), urmat de *Proteus* (6,7%), *D. pneumoniae* (5,3%), *Staph. aureus* şi *Kl. pneumoniae* (2,7%). În 63,3% din cazuri flora a fost asociată. Flora anaerobă nu a fost pusă în evidenţă în bronşita cronică sau a fost identificată puţin frecvent (4 din 24 cazuri la Haas, 1973), fără a i se găsi o corespondenţă clinică.

TABELUL 4.14

Bacteriile responsabile de exacerbările bronşitei cronice
(după Perrin-Layolle, 1977)

Autori (anglo-saxoni)	Număr produse	Germeni responsabili			
		H. influenzae	*D. pneumoniae*	*Staph. aureus*	*Klebs. pneumoniae*
Allison	30	7	10	30	27
Barach	172	15	51	12	—
Brown	83	51	74	2	—
Edwards	320	49	39	5	11
Elmes	60	63	13	—	—
Dowling	301	43	17	11	13
May	54	28	57	13	5

Scanned with OKEN Scanner

Dintre bacteriile potențial patogene s-au mai izolat în bronșitele cronice stafilococi și bacili gramnegativi (enterobacterii și Pseudomonas). Frecvența acestor germeni este mai scăzută decît a *H. influenzae* și *D.pneumoniae* dar majoritatea studiilor semnalează creșterea frecvenței lor: Burcoveanu (1973) a izolat stafilococul alb în 8,6% din cazuri, stafilococul auriu în 5,8% *Kl. pneumoniae* în 3,4%, *B. proteus* în 4%, E. coli în 1%. Fekete și col. (1977) nu izolează *Haemophilus* observînd în decurs de 10 ani dispariția *D. pneumoniae* și predominanța netă a stafilococului și streptococului. Sefer și col. (1971), studiind flora din secreția bronșică obținută prin bronhoscop de la bolnavi cu fenomene de bronșită cronică și supurative, a arătat că din cele 22 specii microbiene izolate numai la 11% a putut stabili un potențial patogen și anume la: stafilococul patogen și pneumococ (în total 19 cazuri), *E. coli, Kl. pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Serratia marcescens* și *Proteus vulgaris* (în total 14 cazuri) și 3 specii de Candida (în total 10 cazuri). Frecvența ridicată a stafilococului în pneumonii a fost menționată și de Bruckner și Anastasatu (1965). Golli (1978) menționează o creștere importantă a frecvenței evidențierii bacililor gramnegativi.

Din datele citate apare evident faptul, subliniat între alții de Voisin (1973), că rezultatele studiilor asupra frecvenței și componentelor florei bacteriene din bronșita cronică nu sînt întotdeauna concordante.

Factorii care stau la baza variațiilor relevate de studiile menționate mai sus formează obiectul mai multor cercetări recente. În primul rînd aceste variații pot fi determinate de *tehnica de lucru,* diferită de la un laborator la altul, mai ales dacă se are în vedere faptul că *H. influenzae* și *D. pneumoniae* sînt specii bacteriene fragile, care se distrug relativ rapid prin prelungirea timpului de păstrare a produselor patologice și sînt inhibate de dezvoltarea celorlalte specii din spută în prezența mucinei (Hansen și col. 1973). În contrast cu acești germeni Enterobacteriaceele se dezvoltă foarte ușor, uneori invadînd mediile obișnuite, făcînd dificilă identificarea altei flore și determinînd erori în aprecierile cantitative. Un exemplu în acest sens este dat de Hansen și col. (1973) care a izolat numai 5 tulpini de *H. influenzae* din 160 spute pe mediul agar-sînge și 79 din același material pe medii speciale selective.

Dar cercetările au arătat că frecvența identificării diferitelor specii bacteriene în sputa bronșiticilor cronici prezintă și variații independente de tehnica de izolare. Ele pot fi determinate de regiune, originea urbană sau rurală a bolnavului, trecutul lui patologic, tratamentul anterior cu chimioantibiotice (Aubertin și col., 1977) ca și de stadiul bronșitei cronice (Voisin, 1970; Bertrand, 1973). Un element important este *modul de recrutare* a bolnavilor studiați (din spitale sau din ambulatorii). La bolnavii spitalizați predomină în flora microbiană bacilii gramnegativi și stafilococul, fapt determinat atît de o selecție a cazurilor mai grave, cu un bilanț mare al chimioterapiei anterioare, dar și de intervenția infecțiilor intraspitalicești (Aubertin și col., 1977). Astfel, Voisin (1973) afirmă că rezultatele anchetelor în mediul de spital, efectuate pe bolnavi cu insuficiențe respiratorii grave, nu oferă o imagine reală a spectrului bacterian din bronșita cronică. La această categorie de bolnavi se izolează rar *H. influenzae* și *D. pneumoniae* și mai frecvent stafilococi și enterobacterii, germeni al căror rol patogen în etiologia infecției bronșice este discutabil, ei putînd constitui numai o floră de

Scanned with OKEN Scanner

substituție a adevăraților patogeni. Studiile efectuate de Bertrand și col. (1973) au arătat o importantă creștere a frecvenței izolării stafilococului și bacililor gramnegativi (de la 20 pînă la 57 tulpini) la bolnavii internați, după o asistență ventilatorie cu piesa bucală sau cu mască și 10 zile de antibioterapie (vezi tabelul 4.9) și mai ales la bolnavii cu traheotomie sau intubare (de la 46 la 108 tulpini la 100 cazuri) (vezi tabelul 4.15).

TABELUL 4.15

Frecvența H. influenzae și D. pneumoniae și corelația lor cu alți germeni (puncție transtraheală)
(după Le Melletier, 1970)

Nr. cazuri	93	
Prelevare pozitivă	79	(84,9%)
Un germen	57	(61,34%)
H. influenzae	30	
D. pneumoniae	18	
Alți	9	
Doi germeni	21	(23,65%)
H. infl.+D. pneum.	14	
Alte asocieri	8	
Trei germeni (Pneumococ+stafilococ+proteus)	1	
Prelevare negativă	14	(14,1%)

Același autor a subliniat existența unor variații importante, determinate de stadiul bronșitei cronice. La bolnavii aflați în stadiul inițial al bolii, bolnavi care prezintă doar pusee episodice sezoniere de infecție bronșică dar fără bronhoree purulentă permanentă, se izolează mai ales *H. influenzae* și *D. pneumoniae* și mai rar alți germeni (Le Melletier, 1970), în timp ce la cazurile avansate, cu pusee prelungite de bronhoree și insuficiențe respiratorii grave acești germeni se izolează mai rar, iar stafilococii și bacilii gramnegativi devin predominanți. Medici și Chodosh (1972) au pus în evidență importante variații ale florei bacteriene din spută în funcție de fazele evoluției ciclice ale bronșitei cronice. În faza staționară a bolii se evidențiază aceeași floră ca și în faza acută, dar mult mai redusă cantitativ, fapt care indică un echilibru menținut de mecanismele de apărare bronhopulmonară. În faza acută autorii au pus în evidență o creștere cantitativă importantă a florei (de 14—15 ori pentru *H. influenzae* și circa 30 ori pentru *D. pneumoniae*). Burcoveanu (1973) a arătat că în faza staționară frecvența cu care se izolează diferitele specii este cu totul alta decît în faza acută. Astfel, în timp ce în faza staționară se izolează frecvent *D. pneumoniae, Neisserii,* stafilococ alb, și streptococ viridans, *H. influenzae* a fost izolat numai în 8,3% din cazuri (față de 82,7% în stadiul de exacerbare acută).

Referitor la variațiile sezoniere, Cicero (1976) a arătat că în Mexic *H. influenzae,* izolat foarte rar în bronșita cronică, a fost pus în evidență numai în lunile iulie și august, sezonul ploilor, *D. pneumoniae* s-a izolat numai în august, octombrie și ianuarie, fără nici o relație cu episoadele epidemice de gripă, pneumonie și bronhopneumonie care ating un vîrf de frecvență în intervalul noiembrie-februarie.

În sfîrșit variațiile regionale, sugerate de diferențele observate între datele provenite din regiuni geografice diferite, nu au fost încă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4.16

Frecvența germenilor potențial patogeni în BPOC și bronșita cronică purulentă
(la 100 cazuri)

(după Bogdănescu și colab., 1978)

Specii izolate	BPOC			Bronșita cronică purulentă	
	Nr. cazuri	Nr. tulpini	%	Nr. tulpini	%
Haemophilus	142	115	80,9	38	73
D. pneumoniae	169	90	53,3	15	25
Enterobacteriaceae	206	37	17,9	20	38,4
Stafilococ	206	23	11,1	15	28,8
Pseudomonas	206	8	3,4	9	17,3

disociate de variațiile datorite factorilor mai sus enumerați. În țara noastră, un studiu recent, întreprins în Institutul de ftiziologie de V. Bogdănescu și col. (1978) pe 432 spute provenite de la 383 cazuri de bronșită cronică purulentă și BPOC, a evidențiat cu o frecvență de 96,2% unul sau mai mulți din germenii potențial-patogeni obișnuit izolați în bronșitele cronice (tabelul 4.16). Cu o frecvență de 80,9% s-au izolat speciile de *Haemophilus* (*influenzae* și *parainfluenzae*) iar *D. pneumoniae* s-a izolat în 53,3% din cazurile de BPOC, urmînd în ordine: enterobacteriile (17,9%), stafilococii (11,1%), b. piocianic (3,4%). În 44,4% din cazurile de BPOC s-a pus în evidență o floră monobacteriană (67,2% hemofili, 23,9% pneumococi, 9,1% alți germeni), în 49,6% o floră cu 2 germeni și numai în 5,1% cu 3 germeni. Materialul studiat confirmă rolul important ce revine *H. influenzae* și, la oarecare distanță, *D. pneumoniae* în patogeneza infecțiilor bronșice. Nu s-au putut observa variații teritoriale ale florei bacteriene din sputa bronșiticilor cronici în funcție de proveniența eșantioanelor studiate (București, Iași și Baia Mare) și nici variații sezoniere. Între 33% și aproape 50% din tulpinile de stafilococ, enterococ și b. piocianic nu au putut fi etichetate după criteriile adoptate de autori drept semnificativ patogene, fapt care demonstrează riscurile de eroare în diagnosticul florei bacteriene din spută și în orientarea terapiei atunci cînd examenul bacteriologic nu este executat și interpretat corect. Enterobacteriaceele, stafilococii și Pseudomonas au fost mai frecvent izolate la cazurile de bronșită cronică purulentă neobstructivă decît în BPOC atît în staționar cît și în ambulator.

BIBLIOGRAFIE

1. Anastasatu C., *Mecanismele de apărare bronhopulmonare*, în „Pneumoftiziologia clinică", Ed. did. și ped., București, 1978.
2. Aubertin J., Lacut J. Y., Legendre P., *Bases d'une antibiothérapie prévisionelle. Application aux infections bronchopulmonaires*, Gazette Méd. France, suppl. 1977, 72.
3. Bartlett J. G. și Feingold S. N., *Anaerobic Infection of the Lung and Pleural Space*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 110, 56—77.
4. Bercea O., *Criterii moderne de evaluare a purulenței sputei. Aplicații diagnostice și terapeutice*, în „Pneumoftiziologia clinică", Ed. did. și ped., București, 1978.

Scanned with OKEN Scanner

5. Bennington L. J., *Chronic airflow obstruction in lung diseases*, W. B. Saunders Company, Philadelphia — London, 1976, 288.
6. Bertrand A., Despaux E., Milane J., *Traitement antibiotique de l'infection bronchique au cours des bronchites chroniques*, Poumon et Coeur, 1973, 24, 4, 447.
7. Brown C. C., Coleman M. B. et al., *Chronic bronchitis and emphisema*, Amer. J. Med., 1954, 17, 478, 484.
8. Bruckner I., Anastasatu C., *Pneumologie*, Ed. medicală, București, 1965, 182.
9. Brumfitt W., Wilson R. N., *Evaluation of sputum examination in chronic bronchitis*, Lancet, 1957, 2, 1306.
10. Brummer L. D., Chaves D. A., Dickie A. H., Hepper G. N. et al., *Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Pulmonary Infection*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, 732—736.
11. Burcoveanu C., Teodorovici G., *L'étude de la flore bactérienne dans la bronchite chronique*, Evol. Med., 1971, 15, 442.
12. Burcoveanu Constanța., *Contribuții la studiul florei bacteriene din bronșita cronică*, Teză de doctorat, IMF Iași, 1973.
13. Burcoveanu C., Crețeanu Gh., Armașu C., *Rolul factorului bacterian în exacerbările acute ale bronșitei cronice*, Conf. Națională de Tuberc., 1975, 11, 182.
14. Burns W. M., *The Pattern of Bacterial Infection in Bronchial Disease in Australia. A Serological and Bacteriological Survey*, J. Med. Austr., 1972, 23, 2, 697.
15. Cicero S., *Variations saisonnières des agents bactériens des infections pulmonaires*, XXIII, Conf. Intern. de la Tuberculose, Bull. Union Int. c. Tuberc., 1976, LI, 2, 1, 711—712.
16. * * * *Colloques sur la bronchite chronique*, Rev. Tuberc., 1970, 34, 5, 723—748.
17. Crofton I., *The chemotherapy of bacterial respiratory infections*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1970—101, 841—858.
18. Daddi G., Mancini P., *L'allergie bactérienne dans les syndromes asthmatiques*, Bull. Union Int. c. Tuberc., 1976, LI, 2, 1, 503—6.
19. Duca Eugenia, Buiuc D., *Standardizarea diagnosticului microbiologic al infecțiilor tractului respirator*, Consfătuire a Comisiei de Standardizare a Acad. de Medicină R.S.R., Iași, 1977.
20. Dumitrescu M., Jekeli W., Sbenghe T., *Frecvența relativă și sensibilitatea la antibiotice a germenilor din căile respiratorii la bolnavii cu bronșite cronice*, Microbiol. Parazitol. Epid., 1959, 1, 45.
21. Fekete T., Pop Alina, Puriș Mariana, *Modificări în timp ale florei microbiene în infecțiile bronhopulmonare*, Pneumoftiziologia, 1977, 1, 49.
22. Gernez-Rieux Gh., Voisin C., Wattel F., Mettien P., *Problèmes bactériologiques de la bronchite chronique*, Poumon, 1964, 20, 675.
23. Golli V., *Studiu asupra florei microbiene în bronșita cronică*, Comunicare la Sesiunea Acad. de Med., 1978.
24. Green H. L., Green M. G., *Differential Suppression of Pulmonary Antibacterial Activity as the Mechanism of Selection of a Pathogen in Mixed Bacterial Infection of the Lung*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, 819.
25. Haas H., Morris F. S., Santago Samson, Kilbourn P., Kin J., *Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis Comparison of Transtraheal, Fiber-bronhoscopic and Oropharyngeal Sampling Methods*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1977, 116, 1—41.

Scanned with OKEN Scanner

26. Hansen W., Blogie M., Schoutens E., Jonassowky, *Mediu selectiv pentru izolarea Haemophilus,* Ann. Biol. Clin. 1973, 31, 47—51.
27. Hovig B., Aandahl. H. E., *A selective method for the isolation of Haemophilus in material from the respiratory tract,* Acta path. microbiol. Scand. 1969, 77, 676—684.
28. Jenne J. W., Mac Donald E. M., Lapinski N. E., Bratberg N. E., *The course of chronic Haemophilus in bronchitis treated with masive doses of penicillin and penicillin with streptomycin,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 101, 907—922.
29. Kilbourn P. S., Cambell R. A., Grach J. L., Willis M. D., *Quantitative bacteriology of sputum,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, 810—818.
30. Kilian M., Keine-Jensen J., Bülow P., *Haemophilus in the upper respiratory tract of children,* Acta path. Microbiol. Scand., 1972, 80, 571—578.
31. Kramer Helga, *Vergleichende bakteriologische Untersuchungen ungewaschener und gewaschener Sputumproben von Patienten mit chronischen nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen,* Z. Erkr. Atmungsorgane 1970, 131, 1/2, 43.
32. Lapinski E. M., Flakas E. A., Taylor B. C., *An evaluation of some methods for culturing sputum from patients with bronchitis and emphysema,* Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 760.
33. Lees A. W., Mc 'Naught W., *Bacteriology of the lowe respiratory tract secretions sputum and upper-respiratory tract secretions in „normals" and chronic bronchitis,* Lancet, 1959, 2, 1112—1117.
34. Le Lirzin M., Chambreuil G., Delalande A., Cottin J., Charbonelle B., *Analyse quantitative de la flore bactérienne des crachats en routine hospitaliére,* Rev. Fr. Mal. Resp. 1976, 4, 379.
35. Maddoks J. L., May J. R., *Indirect pathogenicity of penicillinase producing enterobacteria in chronic bronhial infections,* Lancet, 1969, 1, 793.
36. May J. R., *The bacteriology of chronic bronchitis,* Lancet, 1953, 2, 534—437.
37. May J. R., *Chemotherapy of chronic bronchitis,* English. Univ. Press. London, 1971.
38. May J. R., *Caracteristiques bactériologiques des infections bronchitiques chroniques,* Poumon et Coeur, 1973, 4, XXIV, 425.
39. Medici T., Chodosh S., *Sputum cell dynamics in bacterial exacerbations of Chronic Bronhial Disease,* Arch. Inern. Med., 1972, 129, 597.
40. Melletier J., Browaeys J., *Examen de la flore bactérienne des secretions traheobronchiques prelevées par ponction tracheale transcutanées dans les bronchites chroniques,* J. fr. Med. Chir. Thor., 1967, 21, 27.
41. Melletier J., *Rôle des infections. Colloques sur la bronchite chronique,* Rev. Tuberc., 1970, 34. 5, 723—748.
42. Miller D. L., Jones A., *The bacterial flora of the upper respiratory tract and sputum of working men,* J. Path. Bact., 1964, 87, 182.
43. Mossner G., Quarz W., *Grundlagen für die Therapie bakterieller bronhopulmonaler Erkrankungen,* Infection, 1973, 1, 3—11.
44. Mulder J., *Haemophilus influenzae (Pfeiffer) as an ubiquitous cause of common acute and chronic purulent bronchitis,* Acta Med. Scand., 1938, 94, 98.
45. Murray R. P., Washington A. J., *Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum,* Mayo Clin. Proc., 1975, 50, 339.

Scanned with OKEN Scanner

46. Peters G. R., Featherstone H., *New antimicrobial Drug and their Value in the Treatment of Respiratory Infections*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, 1.
47. Perrin-Layolle M., *L'antibiothérapie preventive et curative au cours de la bronchite chronique obstructive et de ses poussées infectieuses aigües*, Gazette Med. Fr., 1977, supl. 95.
48. Potter R. T., Rotman F. el all., *The bacteriology of the lower respiratory tract. Bronhoscopic study of 100 clinical cases*, Amer., Rev. Resp. Dis., 1968, 97—1056—1061.
49. Sefer M., Tătaru Vera, Szegli Lucia, Neguț M., Stoica V., *Macroorganismele izolate din secreția bronșică și semnificația lor*, Microbiol. Parazit. Epid., 1971, 16, 6, 531.
50. Scharkoff Th., *Zum Klinischen Wert der bakteriologischen Sputum Untersuchungen bei nichttuberkulösen Lungen und Bronchialerkrankungen*, Z. für Erkr. der Atmungsorg., 1970, 131, 5/6, 401.
51. Stuart-Harris C. H., Pownall M. et al., *The factor of infection in chronic bronchitis*, Quart. J. Med., 1953, 22, 131—132.
52. Tacquet A., Buttiaux R., Beerens H., *Manuel de techniques bactériologiques*, Paris, Flammarions, 1974, 700.
53. Turk D. C., May J. R., *Haemophilus influenzae. Its clinical importance*, Englisch Univ. Press, London, 1967, 9.
54. Voisin C., *Rôle des infections. Colloques sur la bronchite chronique*, Rev. Tuberc, 1970, 34, 5, 723.

Scanned with OKEN Scanner

5

SARCOIDOZA

DEFINIȚIE

Sarcoidoza este o boală de lungă durată, cu evoluție imprevizibilă, cu etiopatogenie necunoscută, care poate afecta aproape toate organele și țesuturile, avînd localizarea cea mai frecventă în ganglionii mediastinali și parenchimul pulmonar. Anatomopatologic se constată tuberculi epitelioizi cu sau fără necroză discretă, pe a căror evidențiere se bazează diagnosticul.

L. E. Siltzbach a schematizat (fig. 5.1.) aspectele clinice și imunologice ale bolnavilor cu sarcoidoză după cum urmează: 1) primul aspect (linia plină) este cel mai frecvent și cel mai moderat, durează în

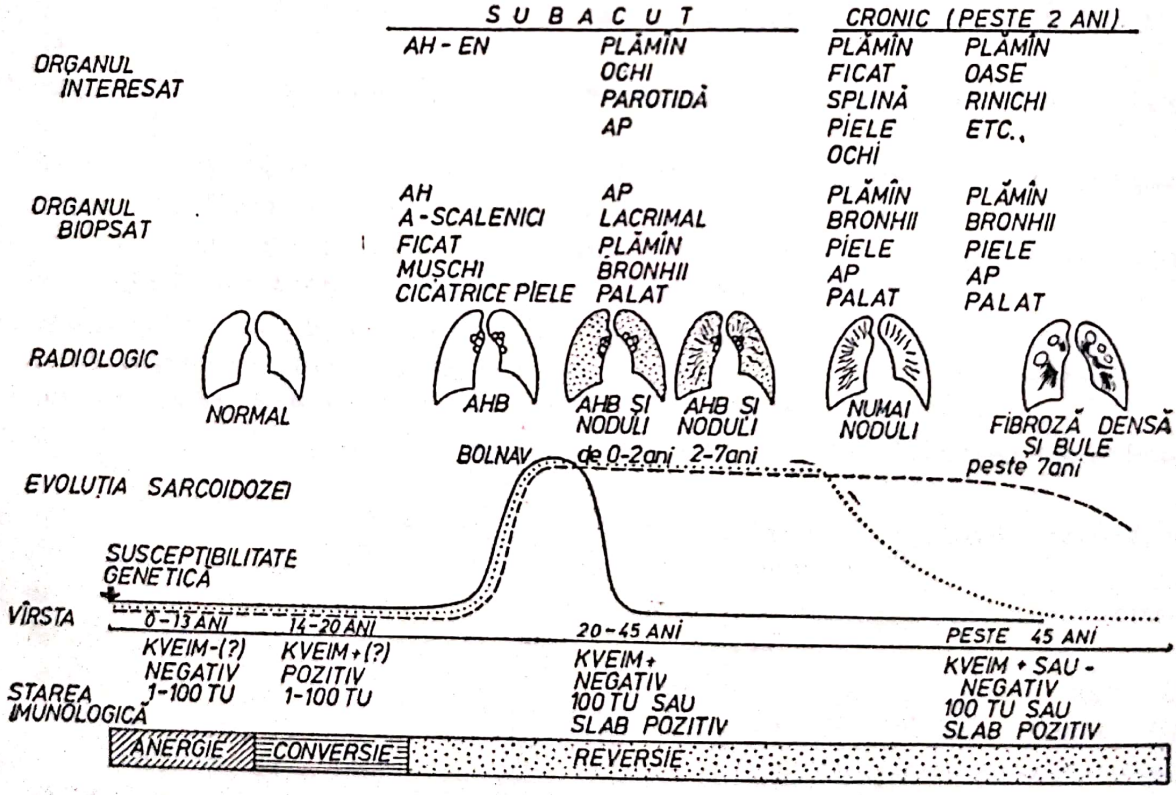


Fig. 5.1. Aspectele clinice și imunologice în sarcoidoză (după Siltzbach).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 5.1

Localizări extrapulmonare

Organ	Mayock şi colab. %	Israel şi Sones %
Ganglioni periferici	88	69
Piele	37	30
Ficat	43	19
Ochi	26	14
Splină	30	15
Glande salivare	9	6
Inimă	13	2
Rinichi	10	1

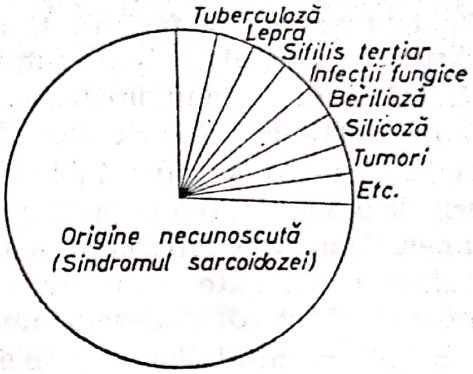


Fig. 5.2. Conceptul sarcoidozei (după Löfgren).

jur de 2 ani şi se caracterizează prin adenopatii mediastinale, uneori asociate cu eritem nodos iar alteori cu leziuni pulmonare; 2) al doilea aspect (linia punctată) se referă la bolnavii cu noduli pulmonari şi cu localizări extratoracice, care persistă de la 2 la 7 ani, cu vindecare încetă şi cu cicatrice reziduale; 3) al treilea aspect (linia intreruptă) se caracterizează prin evoluţie cronică şi prognostic rău, întrucît leziunile sînt de durată şi cauzează mari cicatrice în organe. Deasupra acestor trei curbe, aşa cum se vede în figură, sînt notate biopsiile şi aspectele radiologice pulmonare pe cele două grupe principale ale sarcoidozei, subacut şi cronic, iar jos s-a notat răspunsul reacţiei la tuberculină şi a testului Kveim.

Localizarea intratoracică a sarcoidozei este cea mai frecventă. Manifestările extratoracice se prezintă cu o frecvenţă deosebită de la organ la organ şi apar de obicei în timpul stadiului infiltrativ pulmonar, la bolnavii cu evoluţie îndelungată. Redăm în tabelul 5.1. localizările extratoracice după Mayoc, R. L. şi colab. şi Israel H. L. şi Sones M.

Sven Löfgren a demonstrat (fig. 5.2.) faptul că aspectele histologice caracteristice de granulom se găsesc şi în alte boli cum ar fi în tuberculoză, lepră, sifilis terţiar, infecţii fungice, beryliosa ş.a. Pentru fixarea diagnosticului de sarcoidoză este necesar mai întîi să se excludă aceste boli cu aspect de granulomatoză dar cu etiologie cunoscută. După excluderea acestor boli rămîne un număr mare de bolnavi cu granulomatoză de etiologie necunoscută. Aceşti bolnavi prezintă un sindrom clinic tipic de sarcoidoză. Deci, pentru precizarea diagnosticului, este necesar să se diferenţieze granulomatozele cu etiologii cunoscute de grupul mare al granulomatozelor cu etiologie necunoscută, în care se găseşte sarcoidoza.

ISTORIC

Istoria sarcoidozei începe în jurul anilor 1800 cu descrierea eritemului nodos de către R. Willan, după care se vor succeda multiple etape pînă la conturarea bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Jonathan Hutchinson a descris în 1869 o boală a degetelor pe care a denumit-o cu termenul de „papillary psoriasis", care a fost indubitabil sarcoidoză a pielii. Besnier, în 1889, a prezentat aspectul clinic de *lupus pernio,* dar fără să fi făcut studii histopatologice. Peste trei ani Tenneson a descris un caz similar la care a făcut studii histopatologice găsind leziuni granulomatoase. În 1895 J. Hutchinson a prezentat-o pe d-na Mortimer la societatea de dermatologie din Londra cu leziuni de piele. Aceasta a refuzat biopsia cutanată. În 1898 același autor a descris leziuni ale feței, brațului și mîinii sub denumirea de boala Mortimer. După un an Boeck a descris „multiple benign sarcoid", întrucît leziunile cutanate semănau cu sarcoma. Jungling a semnalat leziuni osoase. Heerfordt a descris uveo-parotidita în 1909. În 1915 Schaumann a primit premiul Zambaco pentru ansamblul lucrărilor care au sugerat unitatea leziunilor descrise. După 1935 au început studiile care vor conduce la testul lui Kveim iar din 1940 boala a fost acceptată internațional sub denumirea de sarcoidoză.

Un rol important în conturarea diverselor aspecte ale sarcoidozei l-au avut conferințele internaționale asupra sarcoidozei din 1958 de la Londra, 1960 Washington, 1963 Stockholm, 1966 Paris, 1969 Praga și 1972 Tokyo.

În țară la noi s-au expus pentru prima dată într-un cadru organizat aspectele sarcoidozei la Secția de pneumoftiziologie a Societății de Medici și Naturaliști din Iași la 26 aprilie 1975, ale cărei lucrări au fost publicate într-o broșură.

EPIDEMIOLOGIE

Este recunoscut că sarcoidoza se găsește răspîndită inegal în toate țările.

La a treia conferință internațională de sarcoidoză din Stockholm din 1963, Pätiälä în Finlanda a găsit o răspîndire la 100 000 locuitori de 8,1, Riddervald în Norvegia de 26,7 iar Bauer în Suedia de 64,0. James a consemnat pentru Londra 19,0, Levinsky 3,4 pentru Cehoslovacia, Turiaf pentru Franța 10,0, Mándi pentru Ungaria 5,0, La Grasta pentru Jugoslavia 11,9. Datele arată mari deosebiri privind prevalența sarcoidozei, poate datorită factorilor de mediu, social-economici și influențelor geografice (John Crofton și Andrew Douglas, 1975). Un studiu suedez, deosebit de interesant, realizat prin autopsii, a arătat o prevalență de 10 ori mai mare decît cea găsită prin radiofotografii, adică de 600‰. Boala apare mai frecvent la grupele de vîrstă între 30 și 50 de ani, rară la extremele vieții, cu predominanță la femei. Deocamdată datele nu permit aprofundarea structurii epidemiologice mondiale a sarcoidozei.

În România s-au descris cazuri de sarcoidoză pe tot teritoriul, dar nu sînt date suficiente pentru a se putea analiza fenomenul din punct de vedere epidemiologic.

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIA

Deşi cauza sarcoidozei este necunoscută, totuşi se incriminează: *Mycobacterium tuberculosis,* polenul de pin, mycobacteriile atipice, fungii, virusul Epstein Barr, un agent transmisibil şi neidentificat şi unii factori sociali, ocupaţionali şi genetici.

Posibila asociaţie cu tuberculoza.

Aspectul anatomopatologic asemănător şi prezenţa extrem de rară a mycobacteriilor în leziunile de sarcoidoză au orientat etiologia bolii către tuberculoză. Cu toate acestea următoarele date infirmă această etiologie.

Deşi anatomopatologic leziunile se aseamănă, faptul este pînă la un punct nesemnificativ, întrucît sînt şi alte boli cu aspecte asemănătoare.

Predilecţia celor două boli pentru organe este diferită. Astfel, sarcoidoza poate prinde cu uşurinţă tractul uveal, glandele salivare, lacrimale şi muşchii, extrem de rar seroasele şi niciodată glandele suprarenale, în timp ce tuberculoza poate prinde cu uşurinţă seroasele şi suprarenalele şi extrem de rar sau niciodată celelalte organe.

Sarcoidoza se instalează în special în a treia şi a patra decadă a vieţii, în timp ce tuberculoza nu ocoleşte nici o vîrstă.

S-a constatat o incidenţă divergentă a tuberculozei şi a sarcoidozei; în timp ce tuberculoza scade, sarcoidoza creşte sau rămîne la un nivel constant.

Tuberculostaticele n-au efect asupra sarcoidozei. Cortizonul influenţează sarcoidoza chiar fără acoperire de tuberculostatice.

Condiţiile proaste social-economice influenţează puternic tuberculoza şi nu sarcoidoza.

Posibila asociaţie cu polenul de pin. Predominanţa sarcoidozei în S.U.A. printre bolnavii născuţi în sud-estul ţării a condus la ideea de a cerceta factorii exteriori şi s-a ajuns la părerea că polenul de pin ar putea fi incriminat. Acidul lipidic din polen poate da un granulom epitelioid localizat şi atipic dar nu poate produce sarcoidoză prin inhalaţie şi ingestie. Teoria polenului de pin, deşi ingenioasă şi atractivă, nu rezistă cercetărilor epidemiologice şi de laborator.

În ultimul timp s-au incriminat mycobacteriile atipice, fungii şi virusul Epstein-Barr. Creşterea anticorpilor antivirus Epstein-Barr egală sau superioară cifrei de 1/640 a fost găsită cu o frecvenţă mare la cei cu sarcoidoză, faţă de grupele martor. Virusul nu este considerat totuşi ca un agent al sarcoidozei, ci mai ales ca o consecinţă a limfoproliferării. Byrne şi colaboratorii au consemnat de asemenea titruri crescute de anticorpi neutralizanţi ai virusurilor herpesului, rubeolei, rujeolei şi ai parainfluenţei.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Leziunea anatomopatologică este uşor de recunoscut şi nepatognomonică. Granuloamele sînt de obicei multiple, individualizate şi fără necroză. Dacă apare necroza atunci este centrală şi discretă. Leziunea este compusă din epitelioide aşezate în palisadă, orientate central. Frese

Scanned with OKEN Scanner

și Hiraga au constatat că celulele reticulate dau naștere în granulomul sarcoidotic la 2 tipuri de celule epitelioide: unele, hipertrofiate și secretante situate în mijlocul granulomului care au mitocondrii, lizozomi și aparat Golgi bine dezvoltate și altele, epitelioide inactive și atrofice situate la periferia leziunii. Se mai găsesc celule rotunde, celule gigante de tip Langhans și la periferie limfocite.

S-au mai descris și trei tipuri de corpi de incluziune: corpi asteroizi, corpi Schaumann și cristalin dublu refractil, dar care nu sînt patognomonici pentru sarcoidoză.

Reacția sarcoidală locală poate apărea în cicatricele posttraumatice unde se găsesc granuloame necazeificante, la periferia leziunilor tuberculoase sau a leziunilor micotice, în ganglionii de drenaj ai neoplaziilor, ai bolii Hodgkin și ai infecțiilor granulomatoase.

John Williams a consemnat că fosfataza acidă și catepsina D sînt crescute mult în țesuturile sarcoidotice față de țesuturile normale, iar beta-glicuronidaza este scăzută în leziunile sarcoidotice.

Fibroza apare la periferia leziunilor și în stadiile cronice este totală și de aspect hialin.

CLINICA

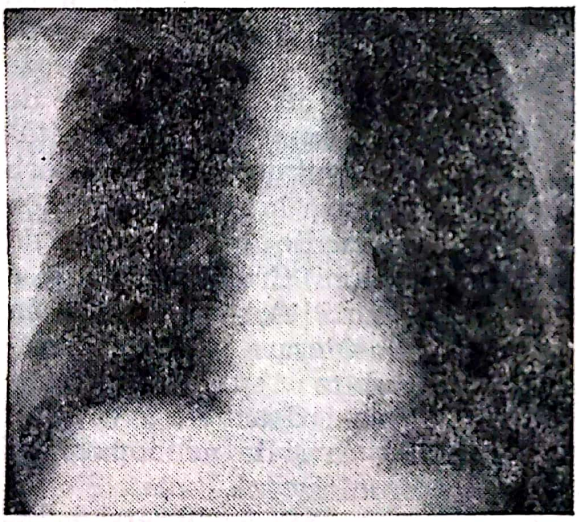
Cel mai frecvent boala se descoperă la adulți, între 30 și 50 ani. Extrem de rar, sarcoidoza se găsește și la copii. Nittu și colab. au prezentat 50 de cazuri în Japonia. În general predomină la femei în raport de 3 la 1. De obicei se manifestă cu adenopatii hilare bilaterale, fără simptome clinice. Boala se poate revela în stadii diferite de evoluție, uneori cu simptome bine exprimate din partea plămînului sau a altor organe interesate. Sarcoidoza se poate localiza practic în orice organ, fiind foarte rară la seroase și niciodată la suprarenale, astfel că pot apărea nenumărate combinații de localizări. Din aceste motive James (1965) a considerat că boala se poate prezenta aproape oricărui specialist: pneumologului, oftalmologului, neurologului, reumatologului, gastroenterologului, dermatologului, chirurgului ș.a.m.d. În acest context, este ilustrativ debutul bolii prin paralizie facială stîngă la bolnava S.A. (f. obs. 18.949) care se internează într-o clinică neurologică, unde este diagnosticată cu sarcoidoză a ganglionilor mediastinali cu evoluție favorabilă după 4 ani (fig. 5.3.).

Localizările în ganglionii mediastinali și în parenchimul pulmonar sînt cele mai frecvente.

Adenopatiile hilare sînt de obicei bilaterale și simetrice, cu sau fără prinderea ganglionului paratraheal. Cele hilare sînt bine separate de umbra cordului printr-o zonă de transparență. În puține cazuri adenopatia poate fi unilaterală. Se pare că adenopatiile mediastinale sînt primele manifestări ale sarcoidozei care se traduc rareori prin semne clinice și se relevă, cel mai adesea întîmplător, la examene radiologice. Adenopatiile hilare se asociază cel mai frecvent cu eritemul nodos și cu poliartralgia. James (1961) a arătat că în Anglia eritemul nodos se întîlnește în 39% din cazurile cu adenopatii și în 17% din cazurile cu leziuni pulmonare. Dacă în Anglia și Scandinavia asociația este frecventă, în S.U.A. este rară. Pe materialul propriu am găsit eritemul no-

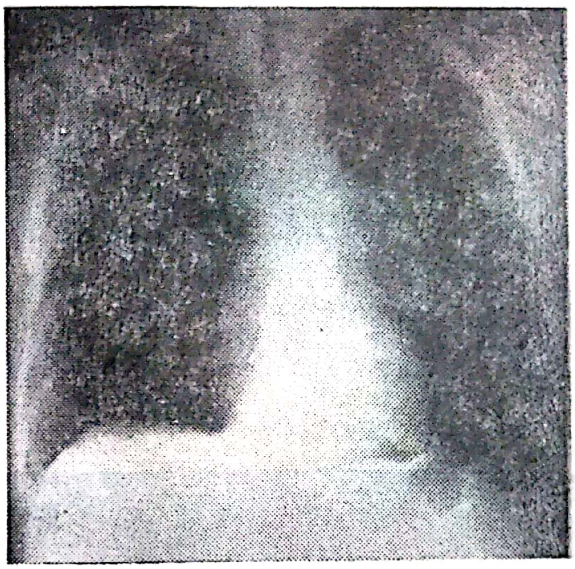
Scanned with OKEN Scanner

a

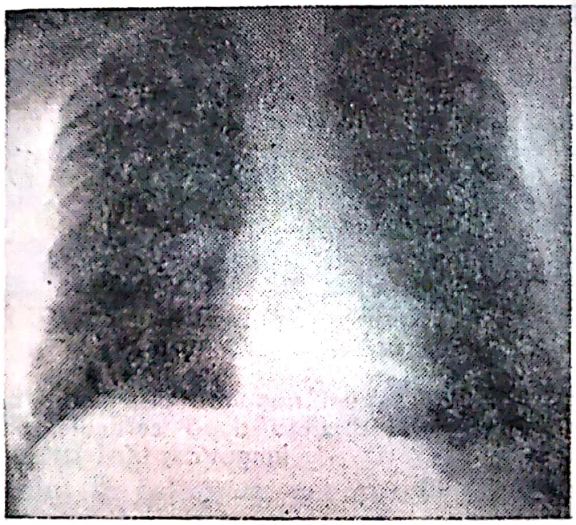


b

Fig. 5.3. a) Adenopatie hilară bilaterală; b) Regresiune după 4 ani.



a



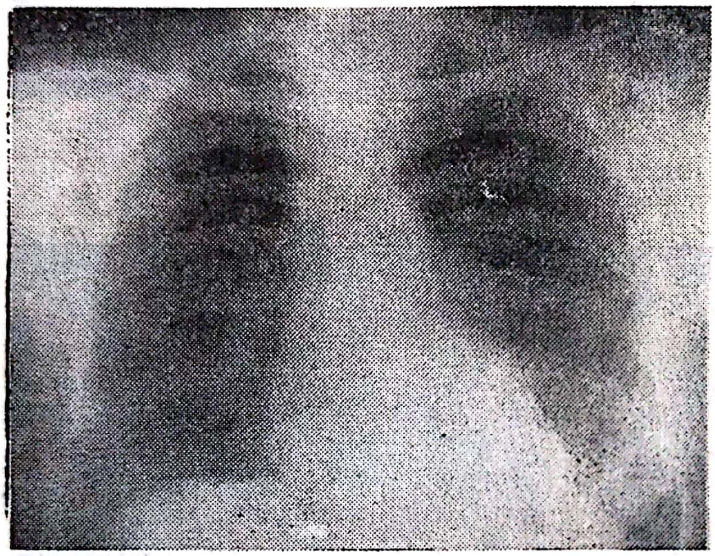
b

Fig. 5.4. a) Adenopatie hilară bilaterală; b) Regresiune după 9 luni de corticoterapie.

dos în 3,75%. Crofton și Douglas (1975) au atras atenția că în urmă cu o generație eritemul nodos din tuberculoza primară era de asemenea rar în S.U.A. Poliartralgia durează aproximativ 3—6 săptămîni, întovărășește frecvent eritemul nodos pe care îl poate precede. Evoluția adenopatiilor hilare este spre resorbție spontană în aproximativ 80% în primul an și peste 10% în al doilea an. Timpul mediu de normalizare este de 8 luni (Douglas, 1964). În acest sens pledează și evoluția bolnavei C. E. (f. obs. 18.955), la care în urma unei cure de prednison adenopatiile hilare se resorb în 9 luni (fig. 5.4.). Aproximativ 1 din 10 cazuri

Scanned with OKEN Scanner

a



b

Fig. 5.5. a) Leziuni nodulare diseminate bilateral; b) Regresiune discretă după corticoterapie îndelungată.

se cronicizează cu sau fără apariția leziunilor pulmonare. În general, cei cu vîrstă înaintată au șansa de a deveni cronici. Israel și colaboratorii (1961) au semnalat apariția calcificărilor în coajă de ou la cei care au adenopatii hilare persistente în timp.

Opacitățile pulmonare se pot instala concomitent cu adenopatiile hilare sau după resorbția acestora. Simptomele pot lipsi sau poate apărea o dispnee progresivă. Opacitățile se localizează în regiunile mijlocii ale plămînului, cel mai adesea bilateral. Pot fi de aspect nodular, cu leziuni infiltrative difuze, masive, confluente și cu aspecte de atelectazie. Alteori se surprind fibroze difuze cu sau fără bule de emfizem. 60% din opacitățile pulmonare se resorb spontan între 1 și 7 ani, cu o medie de resorbție de 11 luni. Crofton și Douglas afirmă că, dacă se iau în considerare și cazurile resorbite sub tratament, atunci doar tot 1 caz din 10, ca și la adenopatii, se cronicizează.

Bolnava D. M. E. (f. obs. 17.730), cu leziuni nodulare dispersate bilateral și cu sarcoidoză oculară, involuează foarte discret sub tratamente îndelungate cu ACTH și cortizon (fig. 5.5.).

Bronhiile pot fi afectate de procesul sarcoidotic fie prin compresiune extrinsecă, fenomen care poate conduce extrem de rar la atelectazie fie prin constituire de leziuni în mucoasă. Unii autori au consemnat și stenoze bronșice consecutive sarcoidozei. Leziunile sarcoidotice pot fi dispersate și în regiunea mucoasei nazale sau laringiene.

Localizarea pleurală este rară. C. Husid E. L., Vieira L. O. B. D. și Silzbach L. E. (1974) au găsit un procent de 0,8% pleurezii într-o serie de 2 410 bolnavi. Pleureziile s-au asociat și cu leziuni pulmonare, n-au fost febrile și nu s-au constatat dureri toracice. S-au pus în evidență rareori foliculi pleurali de tip sarcoidotic. Lichidul a fost serocitrin cu un conținut de 60—100% limfocite. Sarcoidoza se poate revela prin pleurezie dar frecvent apare în timpul cronicizării.

Scanned with OKEN Scanner

Alte localizări

Localizările extratoracice apar de obicei cînd sarcoidoza este cronică.

Ganglionii periferici pot fi interesați în orice parte, dar o frecvență mai mare pare a avea grupul ganglionilor scalenici din dreapta și epitrohleari. Prezența lor facilitează diagnosticul prin biopsie.

Manifestările oculare sînt frecvent întîlnite, găsindu-se în proporție de 25% la bolnavii cu sarcoidoză. Uveita este manifestarea cea mai frecventă și se traduce prin dureri oculare și vedere cețoasă. Evoluția poate duce la orbire. Conjunctivita îmbracă un caracter flictenular sau cu formații foliculare care se pot biopsa. Se mai întîlnesc leziuni retiniene. Prezența keratoconjunctivitelor uscate, la care dacă se adaugă și lezarea glandelor salivare care determină uscăciunea gurii, definește un sindrom asemănător celui descris de Sjögren din boala reumatoidă. Kendig, în S.U.A., adunînd 70 de copii cu sarcoidoză mediastinală, a găsit leziuni oculare frecvente.

Febra uveoparotidică se caracterizează prin febră, uveită, umflarea parotidelor, la care se adaugă frecvent și paralizia nedureroasă a facialului.

Pielea poate fi lezată sub formă de eritem nodos, de obicei febril, erupții maculopapulare, noduli subcutanați, lupus pernio ș.a. Întrucît cicatricele vechi (traumatice, postvaccinale, postoperatorii) se pot infiltra sarcoidotic îmbrăcînd un aspect livid acestea trebuie examinate atent.

Sistemul digestiv este interesat în special la nivelul glandelor salivare și ficat, dar se pot prinde și stomacul și intestinul gros.

Sistemul hematopoietic este lezat, rareori putîndu-se declanșa anemii hemolitice. Splina poate fi prinsă și, în măriri excesive, declanșează un disconfort gastric. Roberts și Lang au semnalat ruptura spontană de splină.

Sistemul nervos poate fi lezat prin infiltrate sau depozite sarcoidotice. Se pot întîlni: nevrite periferice, meningite, meningoencefalite și lezări ale pituitarei. Expresia clinică a localizărilor sarcoidotice în SNC este de o varietate imensă. Mulți autori au semnalat afinitatea sarcoidozei pentru vasele cerebrale. Fibroza meningeală limitează răspunsul cortizonic și poate determina hidrocefalie și epilepsie. Lezarea pituitarei posterioare declanșează diabetul insipid.

Sistemul osos este afectat în special la falangele terminale ale mîinilor și picioarelor, determinînd apariția de chisturi osoase. Afectarea sistemului osos este în proporție de aproximativ 3%. Edematierea țesutului subcutanat se petrece de obicei la degete.

Afectarea mușchilor scheletici este de obicei fără simptome dar excepțional pot apărea: dureri, slăbiciune, atrofie sau chiar pseudohipertrofie, descrisă în ultimul timp de A. C. Douglas.

Sistemul urinar poate fi interesat prin două modalități: a) prin localizarea procesului sarcoidotic la nivelul rinichiului sau b) prin depozitare de calciu (secundar hipercalcemiei și hipercalciuriei) la nivelul tubilor renali determinînd nefrocalcinoză urmată de insuficiență renală. Perturbarea metabolismului calciului, fenomen neelucidat pînă în prezent, ar fi determinată de o creștere inexplicabilă a sensibilității față de vitamina. D, de unde rezultă o creștere în absorbția calciului din intestin. În această situație se poate instala următorul tablou clinic: slăbiciune musculară, oboseală, sete, poliurie, vărsături și constipație.

Scanned with OKEN Scanner

Cordul poate fi lezat direct prin granulomul sarcoidotic şi pot apărea tulburări de ritm pînă la bloc atrioventricular complet. Localizările miocardice pot duce la deces. Mikhail şi colab., Stein şi colab. au semnalat prezenţa de tulburări ECG în absenţa oricăror simptome cardiace.

La examenul general al bolnavilor cu sarcoidoză putem găsi: pierdere în greutate, transpiraţii discrete, artralgii şi eritem nodos. Degetele hipocratice lipsesc sau sînt rar întîlnite. Se pot întîlni adenopatii periferice şi hepatosplenomegalii. Ganglionii epitrohleari pot fi solitari. La piele se pot găsi infiltrate nodulare sau plăci. Cînd boala este extinsă în plămîn se pot constata raluri. La cei cu localizări miocardice pulsul poate fi neregulat.

Examenele de laborator. La bolnavii cu aspect subacut se găseşte leucocitoză. Imunoglobulinele A şi G sînt crescute. Hipercalcemia şi hipercalciuria se găsesc mai ales în sarcoidozele diseminate. Electrocardiograma poate arăta defecte de conducere şi aritmii. Cînd sînt localizări hepatice se constată mai ales o creştere a fosfatazei alcaline. La copii se găsesc, mai frecvent decît la adulţi, hiperglobulinemie şi eozinofilie exprimate.

Pe materialul propriu, format din 80 de cazuri, se pot specifica unele particularităţi şi anume: simptomatologia clinică a fost discretă dar persistentă în 62,5%, ceea ce a determinat solicitarea unui consult medical care a dus la diagnostic; diagnosticul s-a bazat în 47,5% pe examene clinice, radiologice, bronhologice şi anergia la tuberculină cu 10 U PPD, iar în restul cazurilor pe examene anatomopatologice. Mai remarcăm faptul că eritemul nodos s-a prezentat în 3,75% din cazuri, că am găsit cîte o singură dată adenopatii periferice şi leziuni oculare. Pulmonar au dominat adenopatiile mediastinale în 56, 25% şi asociate cu leziuni pulmonare în 38,75% cazuri.

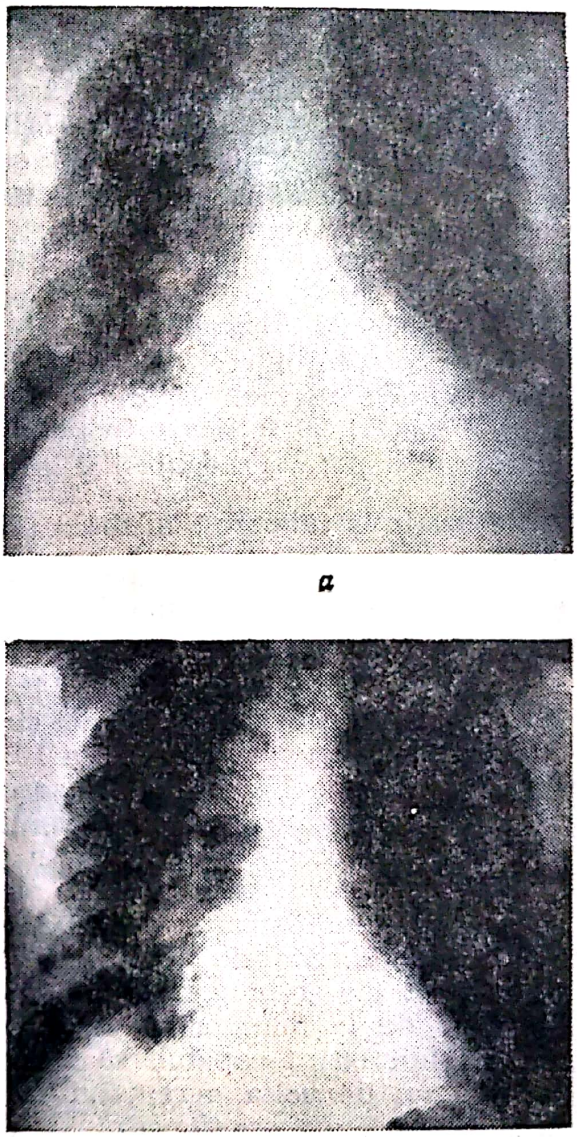
EVOLUŢIA BOLII

John Crofton şi Andrew Douglas au clasificat sarcoidoza în două forme clinice: subacută şi cronică, care diferă ca mod de debut, vîrstă, incidenţă, evoluţie şi prognostic. Forma subacută are o rezoluţie spontană, de obicei în 2 ani, fără afectare funcţională. Forma subacută se găseşte la persoane sub 30 de ani, unde testul Kveim este de obicei pozitiv. În forma cronică debutul este insidios, se găseşte la persoane peste 30 de ani şi persistă peste 2 ani. Sarcoidoza cronică poate duce la fibroză pulmonară şi cord pulmonar cronic. Leziunile cutanate, excluzînd erupţiile maculopapulare, chisturile osoase, uveitele posterioare şi keratoconjunctivitele uscate sînt manifestări ale sarcoidozei cronice. Hipercalcemia şi hipercalciuria persistentă pot duce la insuficienţă renală. Leziunile oculare evolutive pot duce la orbire. Pe ansamblu se poate afirma că potenţialul evolutiv al acestei boli curioase este imprevizibil. În unele situaţii boala evoluează cronic, pe timp îndelungat, ilustrativă fiind observaţia bolnavului B. M. (f. obs. 15.123) care în ciuda tratamentului de lungă durată nu-şi modifică aspectul radiologic de 6 ani, deşi starea clinică este mulţumitoare (fig. 5.6.).

Scanned with OKEN Scanner

Testul Kveim

Este un test specific pentru sarcoidoză. Se realizează prin introducerea intradermică a 0,1 ml sau 0,15 ml de ţesut (antigen) sarcoidotic suspendat în ser izotonic, după care se înseamnă locul injecţiei. Reacţiile pozitive se remarcă printr-o papulă care creşte încet. Reacţia poate fi pozitivă şi cînd nu se produce nici o modificare macroscopică, fapt pentru care locul injecţiei este biopsat după 4—6 săptămîni şi examinat histologic. Prezenţa de granuloame sarcoidotice tipice constituie pozitivitatea ţesutului. Testul poate fi pozitiv în aproximativ 85% din cazurile cu sarcoidoză activă şi pot apărea şi 10% reacţii fals negative. Cînd boala este în regresie, sau se cronicizează, incidenţa testului pozitiv diminuează, atingînd o reactivitate de numai 50% în cazurile cu o vechime de 5 ani.



a

b

Fig. 5.6. a) Leziuni ganglio-pulmonare; b) Aspect nemodificat după 6 ani de tratament

Studiul internaţional efectuat asupra 2 400 subiecţi din 37 de ţări (Silzbach) a arătat că antigenul Kveim, preparat din splina unui bolnav din Statele Unite, este cu înaltă specificitate şi că reacţiile nu variază ca incidenţă şi intensitate de la ţară la ţară. Injectarea cu aşa-numitul „chase-Silzbach tipe I", suspensie preparată din spline sarcoide din Statele Unite, Anglia, Australia şi Finlanda, a arătat comportări egale de reactivitate cînd se injectează în paralel oriunde în lume. Ingredientul activ, oricare ar fi natura sau mecanismul de acţiune, are o reactivitate universală. Este necesar să se ţină seama că 19% din bolnavi îşi pierd reactivitatea faţă de antigenul Kveim după un an, şi două treimi după 5—15 ani de boală. Corticoterapia poate suprima reacţia Kveim dacă este începută înainte de a se fi dezvoltat sarcoidul local.

Douglas şi Siltzbach au găsit în biopsiile după testul Kveim celule epitelioide şi gigante active şi secretante cu numeroşi corpi citoplasmici (lizozomi, vacuole cu corpi denşi şi omogeni) care sugerează o fagocitoză activă.

Se ştie că limfocitele sensibilizate în prezenţa unui antigen produc printre numeroşi factori solubili şi unul care inhibă migrarea (MIF). Jones Williams şi colab. au stabilit că antigenul Kveim stimulează pro-

Scanned with OKEN Scanner

ducerea de MIF de către limfocite la 73% din bolnavii cu sarcoidoză, dar fenomenul a fost găsit şi la 16% dintre bolnavii cu boala Crohn, la 2 tuberculoşi din 7 şi la 1 din 12 martori. Autorul speră că fenomenul Kveim „in vitro" sau testul K MIF ar putea deveni un test tot atît de specific prin perfecţionări tehnice ca şi testul Kveim.

Siltzbach a adus în ultimul timp noi dovezi care sprijină specificitatea testului Kveim. El a urmărit 596 de bolnavi la Clinica de Sarcoidoză din Mount Sinai Hospital din New York şi a dovedit că testul a fost pozitiv la 95% din bolnavii cu adenopatii hilare bilaterale solitare. Cînd la cazurile cu adenopatii se asociau şi infiltraţii pulmonare sarcoidotice, procentajul era de 79%. În sarcoidoza cronică extra-toracică cu clişeu toracic normal, testul a fost pozitiv în 67%. Turiaf şi colab., pe 722 de testări, au ajuns la concluzia că testul este foarte specific şi de mare ajutor pentru diagnosticul sarcoidozei.

Reacţia la tuberculină

După ce Boeck şi Schaumann au descris reactivitatea scăzută la tuberculină a sarcoidoticilor, au apărut numeroase lucrări şi interpretări în legătură cu acest fapt.

Scading a găsit că numai 14% reacţionează la 10 U tuberculină şi 39% la 100 U tuberculină. Israel şi Sones au aflat că 72% dintre bolnavii cu sarcoidoză nu reacţionează la 10 U tuberculină. Aceşti autori au urmărit un număr de 13 bolnavi cu sarcoidoză care în acest timp s-au îmbolnăvit de tuberculoză şi au devenit uşor alergici la tuberculină dar au constatat că această reactivitate a scăzut ulterior. Autorii cred că sarcoidoza este determinată printr-o neputinţă de a menţine alergia la tuberculină. Administrarea de BCG a arătat incompetenţa subiecţilor de a stabili alergia. Biopsia de la locul vaccinării arată că microbii se găsesc şi în acest loc şi în ganglionii axilari. Cercetările transferului pasiv de limfocite de la donatorii tuberculinopozitivi au demonstrat că bolnavii cu sarcoidoză sînt capabili să reacţioneze cu antigenul la locul injecţiei, dar nu pot dezvolta o reactivitate la tuberculină generalizată. Bolnavii cu sorcoidoză nu reacţionează, de asemenea, la antigene fungice, antigenul oreionului, trycophiton, streptodornază, streptokinază, cît şi la 2,4—dinitroclorobenzen. Aceste fapte relevă o oarecare stare de deficienţă a imunităţii mediate de celule. Fitohemaglutinina (PHA) şi PPD au un răspuns mitogen mai mic decît în mod normal, ceea ce arată o stare deficitară a limfocitelor circulante.

Unele aspecte imunologice

S-au putut stabili următoarele dezordini imunologice în sarcoidoză:

Scăderea hipersensibilităţii întîrziate este atribuită unei comportări anormale a limfocitelor timo-dependente. Diminuarea hipersensibilităţii de tip întîrziat se traduce „in vivo" prin anergia cutanată la tuberculină cît şi la alţi antigeni. Limfocitele sarcoidoticilor răspund diminuat faţă de phytohemaglutinină. Cînd sarcoidoza intră în faza de vindecare celulele T recuperează o oarecare activitate şi reacţia cutanată la tuberculină se repozitivează. S-a mai pus în evidenţă că transformarea limfoblastică sub influenţa PHA rămîne inferioară normalului la sarcoidoticii vindecaţi pe timp îndelungat. S-a ajuns la concluzia că în timpul sarcoidozei există o anergie tuberculinică şi o alterare a imunităţii celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, s-a constatat o proliferare puternică a limfocitelor B, o creştere a IgG, IgM şi IgA şi un grad crescut de anticorpi circulanţi împotriva virusului Epstein-Barr şi a mycobacteriilor anonime.

Conflictul imunologic declanşează o reacţie granulomatoasă care conţine limfocite activate ce se transformă în celule epitelioide şi gigante. Prin imunofluorescenţă s-a demonstrat prezenţa IgG şi în granuloame.

Explorarea funcţională

În sarcoidoză nu este o concordanţă între aspectul lezional radiologic şi starea funcţiei pulmonare. Din datele de pînă acum se pare că cel mai frecvent se întîlneşte o scădere a difuziunii CO. Se mai pot găsi scăderea volumelor pulmonare şi a complianţei. Se pare că obstrucţiile sînt generate de bronşitele cronice supraadăugate. Scăderea presiunii parţiale a O_2 arterial este de un prognostic sumbru. Cînd boala evoluează către fibroză difuză întinsă, se constată modificări importante în funcţie pulmonară. Valoarea substanţelor cortizonice în prevenirea şi ameliorarea deficienţelor pulmonare nu este dovedită.

DIAGNOSTIC

Sarcoidoza este suspectată ori de cîte ori se constată radiologic adenopatii bilaterale în a treia sau a patra decadă a vieţii, cu o simptomatologie foarte atenuată. Dacă se întovărăşeşte şi de anergie la 2 şi 10 unităţi tuberculină suspiciunea devine aproape o realitate. În această situaţie se consideră necesară confirmarea histopatologică prin testul Kveim şi prin biopsii din diverse organe interesate: leziuni ale pielii, infiltraţii ale cicatricelor traumatice sau chirurgicale, ganglioni periferici, leziuni vizibile ale mucoasei nazale, sau ale conjunctivei ş.a. A devenit tradiţională biopsia Daniels şi încep să se impună biopsiile ficatului, ale mucoasei bronşice şi în special cele ale ganglionilor hilari prin mediastinoscopie. Cum s-a văzut, sarcoidoza se poate revela oricînd în cursul evoluţiei. În cazul localizărilor pulmonare se poate apela, în cazuri extreme, la biopsia pulmonară prin toracotomie, dar este foarte util în acest stadiu să cercetăm alte localizări extratoracice mai uşor de abordat prin biopsii. În faţa examenului histopatologic nu trebuie să se uite nici un moment necesitatea de a se exclude granuloamele cu etiologii bine precizate (tuberculoză, lues, fungi ş.a.) şi numai cînd ne găsim în faţa unui granulom cu etiologie necunoscută să se afirme diagnosticul de sarcoidoză. În concluzie, se poate afirma că suspiciunea de sarcoidoză apare în urma examinărilor clinice şi radiologice. Anergia la tuberculină întăreşte suspiciunea. Diagnosticul se precizează prin examinări histopatologice. După excluderea granuloamelor cu etiologii precizate, se poate afirma diagnosticul de sarcoidoză. Este de la sine înţeles că selectarea şi utilizarea raţională a metodelor de explorare uşurează mult diagnosticul de sarcoidoză. În cadrul acestor explorări reacţia Kveim are un rol deosebit de valoros. Întrucît antigenul Kveim este greu de procurat şi pînă acum nu s-a utilizat la noi decît cu totul sporadic, trebuie să se apeleze la celelalte metode de diagnostic şi în special la biopsiile pentru examen histopatologic care dau de asemenea rezultate excelente.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial

În perioada de adenopatii mediastinale boala poate fi confundată cu: tuberculoza pulmonară primară, dacă nu ținem seama că aci adenopatiile sînt de obicei unilaterale, simptomele clinice sînt mai exprimate iar reacția la tuberculină este puternic pozitivă; boala lui Hodgkin, dacă nu se ține cont de interesarea puternică a stării generale, de tuse, dureri toracice, febră, prurit, hepato-splenomegalie și de valoarea biopsiei; leucemie, dacă nu se ține seama de importanța examenului sanguin; berilioza, dacă nu se are în vedere ocupația bolnavului; hipertrofia arterelor pulmonare, dacă nu se utilizează tomografia și angiopneumografia.

Atunci cînd se găsesc leziuni pulmonare boala se poate confunda cu: alveolitele alergice extrinseci, dacă nu se iau în considerare simptomatologia bogată, anamneza ilustrativă (boala fermierului) și testele serologice; diseminările neoplazice, unde starea generală este influențată, dispneea este prezentă și uneori se poate găsi punctul de plecare; cancerul bronșiolo-alveolar cu expectorație uneori în cantitate mare și cu celule atipice prezente; granulia tuberculoasă, dacă nu se ține seama de starea clinică alterată, febră, dispnee, cianoză, prezența tuberculilor coroidali ș.a.; pneumoconiozele, dacă nu se au în vedere condițiile de muncă.

TRATAMENT

Nu este încă descoperit un tratament etiologic pentru sarcoidoză. Substanțele cortizonice pot opri uneori manifestările active ale bolii. Indicațiile absolute pentru tratamentul cu substanțe cortizonice sînt: hipercalcemia, localizările oculare și miocardice. Indicațiile optime sînt: localizarea pulmonară progresivă și extensivă cu compromiterea funcției pulmonare și în leziunile de piele desfigurante.

Cei mai mulți autori (John Crofton și Andrew Douglas, 1975 sau George H. Falky) consideră că 10 mg prednison pe zi sau cel mult 20 mg pot opri evoluția unei sarcoidoze active, iar în cazurile cronice recomandă 5 mg pe zi. Thomas M. Daniel și colab. stabilesc inițial doza de 30 mg prednison pe zi care se scade treptat după o săptămînă și de la bolnav la bolnav se ajunge la 5—20 mg/zi și astfel boala poate fi controlată. J. Brun, J. Kofman și J. M. Faivre au recomandat un tratament cu ACTH 50 U. I. în 12—15 perfuzii din două în două zile și în intervale, per os, prednison după care tratamentul rămîne numai cu cortizon.

Durata tratamentului de asemenea variază de la autor la autor. Se opiniază pentru 3, 6, 12 luni sau în formele cronice pentru mai mulți ani.

Continuă să se indice și chimioprofilaxia cu INH 300 mg pe zi dacă corticoterapia este de lungă durată și bolnavii prezintă alergie la tuberculină.

Se încearcă și oxyphenbutazona, cloroquina, chlorambucina, methotrexat azathiopren, dar pentru că au efecte toxice importante nu pot fi preferate corticosteroizilor. Cloroquina ar da rezultate bune în leziunile de piele și adenopatii. Se utilizează 250—500 mg zilnic pe timp de 6 luni, cu pauze îndelungate pentru a preveni degenerarea ireversibilă a retinei.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Barbu Z., *Actualităţi în sarcoidoză*, Pneumoftiziologia, 1976, nr. 1, p. 1.
2. Barbu Z., *Probleme de actualitate în sarcoidoză la a V-a Consfătuire internaţională de la Praga în 1969*, Ftiziologia, 1970, 6, 561.
3. Burnea D., Galbenu P., Daniello I., Szep I., Ştefănică M., *Aspecte clinice, morfologice, radiologice şi terapeutice în sarcoidoza pulmonară*, Ftiziologia, 1973, nr. 3, p. 277.
4. Crofton John and Douglas Andrew, *Respiratory Diseases*, Blackwell Scientific Publications Oxford London Edinburgh Melbourne, 1975.
5. Daniel M. Thomas, Barlow B. Peter, Picken John, *Sarcoidosis din Textbook of Pulmonary Diseases de Gerald L. Baum*, Little, Brown and Company Boston, 1974.
6. Douglas A. C., *The prognosis of early sarcoidosis*, Acta Med. Scand., 176 (Suppl. 425): 284, 1964.
7. Falk A. George, *Diffuse Infiltrative Disorders of unknown etiology in Bronchopulmonary Diseases and Related Disorders de Holman W. Crauston au Muschenheinr Cral*, Medical Departament Harper and Row, Publishers, New York, 1972.
8. Ispasiu M., *Date noi în imunologia sarcoidozei*, Ftiziologia, 1973, nr. 3, p. 251.
9. Israel H. L. and Sones M., *Sarcoidosis Clinical observation on one hundred sixty cases*, A.M.A. Arch. Intern. Med. 102: 766, 1958.
10. Israel H. L. and Sones M., *Selection of biopsy procedures for diagnosis of sarcoidosis*, Acta med. scandinav., 176 (supp. 425): p. 222, 1964.
11. Löfgren S., *The relationship of sarcoidosis to tuberculosis*, Acta med. scandinav., 176 (supp. 425): p. 268, 1964.
12. Löfgren S.: *Concepts of sarcoidosis*, Acta Med. Scand. 176 (Suppl. 425): 1, 1964.
13. Mayock R. L., Bertrand P., Morrison C. E. and Scott J. H.: *Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature*, Am. J. Med. 35: 67, 1963.
14. Patiala J., Riska N. and Selroos O., *Sarcoidosis prevalence in Finland*, Acta Med. scandinav., 176 (supp. 425): p. 110, 1964.
15. Patiala J., *Observations on the significance of mediastinoscopy in the diagnosis of sarcoidosis*, Acta med. scandinav., 176 (supp. 425): p. 239, 1964.
16. Siltzbach L. E., *Current status of the Nickerson-Kveim reaction*, Am. Rev. Resp. Dis., 84 (supp.): 89, 1961.
17. Siltzbach L. E., *An international Kveim test study*, Acta med. scandinav., 176 (supp. 425): p. 178, 1964.
18. Siltzbach L. E., *Significance and specificity of the Kveim reaction*, Acta med. scandinav., 176 (supp. 425): 74, 1964.
19. Siltzbach L. E., *Current Thoughts on the Epidemiology and Etiology of Sarcoidosis*, The American Journal of Medicine, vol. 39, nr. 3, sept. 1965.
20. Stoicescu P., *Stadiul actual al cercetărilor privind etiologia sarcoidozei*, Pneumoftiziologia, 1975, nr. 1, p. 11.
21. Turiaf J. et colab., *Le stade trois de la sarcoidose*, Rev. franç. Mal. Resp., 1973, 11, 1089.

Scanned with OKEN Scanner

6

MANIFESTĂRILE RESPIRATORII ALE COLAGENOZELOR

În toate organele se găsește un schelet mezenchimal format din substanță fundamentală, celule și fibre. Acest agregat poartă denumirea de țesut conjunctiv (conectiv) și se găsește variabil ca proporție de la organ la organ, de exemplu de 90% în structura tendonului și de 1% în ficat. Substanța fundamentală se compune din lichid interstițial, glicoproteine, mucopolizaharide și proteine necolagene. Celulele țesutului conectiv se compun din fibrocite, fibroblaști, celule grase, mastocite și histiocite, pe lîngă care se mai găsesc celule extrinseci: polimorfonucleare, eozinofile, monocite și limfocite. Fibrele sînt de trei tipuri: de colagen, reticulină și elastice. Fibroblastele secretă o substanță proteică, care generează fibrele de reticulină. Aceste fibre condensate printr-un ciment formează fibrele de colagen care se caracterizează prin striațiuni cu o periodicitate precisă de 640Å.

Bolile țesutului conectiv se traduc prin două leziuni principale: fibrinoidul și scleroza de colagen. Fibrinoidul este o necroză a fibrelor și a substanței fundamentale. Fibrele devin turgescente, se fragmentează, pierd striațiile și se transformă într-o substanță amorfă, hialină, granuloasă și acidofilă. Scleroza de colagen se găsește mai frecvent în sclerozele sistemice.

Piatra unghiulară care unește bolile țesutului conectiv constă în necroză fibrinoidă și dezordini imunitare. Din motive imunologice D. L. Gardner a propus termenul de „dezordini imune ale țesutului conjunctiv" iar pe baza aspectului histopatologic alții au propus termenul de „conectivite".

Bolile de colagen sînt considerate boli auto-imune, ceea ce înseamnă că reacțiile imunitare acționează împotriva propriilor țesuturi, probabil determinate în cadrul fenomenelor de hipersensibilitate care generează modificări inflamatorii, degenerative sau granulomatoase în țesutul conjunctiv.

În această expunere se vor reaminti unele date generale ale colagenozelor și se vor descrie în special manifestările respiratorii ale lupusului eritematos diseminat, sclerodermiei, poliartritei reumatoide, poliarteritei nodoase și granulomatozei Wegener.

Scanned with OKEN Scanner

LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED)

LED este o boală a cărei leziune fundamentală este degenerescența fibrinoidă a țesutului conjunctiv dispersată în multe organe cum ar fi: piele, membrane, articulații, pleură, pericard, inimă, rinichi, ganglioni, splină, ficat, sistem hematopoietic și plămîni.

IMUNOLOGIE

Cercetările imunologice din ultimul timp au semnalat existența de auto-anticorpi circulanți nespecifici de organ: anticorpi antinucleari anti-ADN, anti-plachetari, antileucocitari (responsabili de celulele Hargraves și de fenomenul lui Haserick). S-a notat totodată și o scădere a complementului. LED este tipul de boală cu complex solubil antigen-anticorp și complement care realizează tipul III de hipersensibilitate după clasificarea lui Gell și Coombs.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Procesul patologic interesează mai întîi substanța fundamentală a țesutului conjunctiv care se omogenizează și prezintă o reacție eozinofilică cu îngroșarea și degenerarea fibrelor. Leziunile se găsesc răspîndite mai ales în seroase unde se constituie depozite fibrinoase și fibroase. În rinichi se găsesc aspectele de „ghem de sîrmă" ale glomerulilor, prin îngroșare hialină a pereților capilarelor glomerulare și fibroza periarteriolară în forma bulbului de ceapă ca și la arteriolele splenice. La inimă se găsește endocardita verucoasă. Corpii hematoxilinici pot fi văzuți în țesuturi variate incluzînd ganglionii, inima și rinichii.

Pulmonar putem găsi leziuni inflamatorii interstițiale cu sau fără atelectazii. Pneumonia interstițială constă în exsudat al peretelui alveolar cu umflarea septurilor. Leziunile nu prezintă aspectele caracteristice ale LED. Frecvent, postmortem se găsesc bronhopneumonii, atelectazii și abcese pulmonare. Revărsatul pleural este de obicei clar gălbui, și rar tulbure sau fibrinos.

MANIFESTĂRILE CLINICE

LED se constată la toate vîrstele, dar este mai frecvent între 15—40 de ani și de 8 ori mai frecvent la femei decît la bărbați. Aspectul clinic al LED este deosebit de polimorf și putem găsi un amestec de simptome greu de sistematizat, întrucît localizarea bolii este cel mai adesea în multe organe. Astfel putem întîlni: febră, poliartralgii cu sau fără umflarea articulațiilor, raș în formă de fluture pe obraji, noduli subcutanați, purpură, pleurezie, pericardită, fenomen Raynaud, anemie, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, splenomegalie, convulsii, hiper-

Scanned with OKEN Scanner

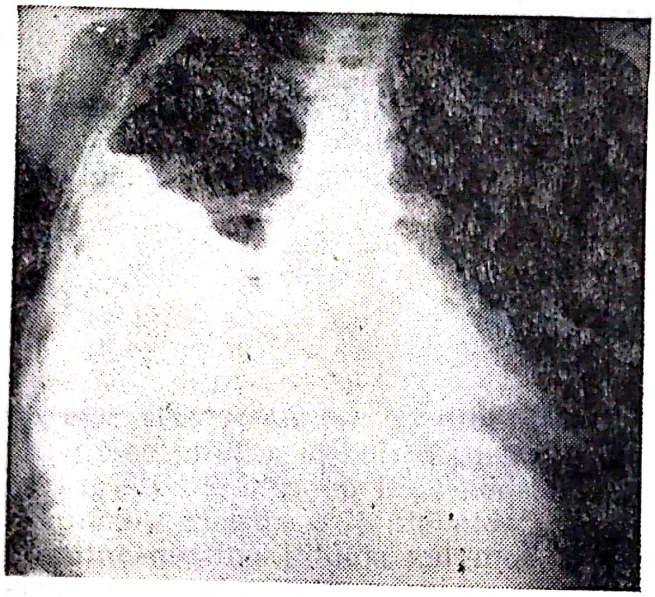


Fig. 6.1. Lupus eritematos cu pleurezie dreaptă.

tensiune, sindrom nefrotic, insuficiență renală cu uremie, manifestări gastrointestinale, hiperglobulinemie ș.a. După cum se vede, această boală poate fi suspectată ori de cîte ori aspectul clinic este polimorf și de multe ori bizar. Evoluția bolii este nesatisfăcătoare, dar 50% dintre bolnavi pot supraviețui în jur de 5 ani. Decesul se poate produce prin insuficiență renală, vasculită difuză a SNC și prin suprainfecții bacteriene pulmonare.

Manifestările pulmonare sînt frecvente în LED și prezintă următoarele aspecte:

Pleurezia de obicei este bilaterală, se poate însoți de pericardită și are o frecvență cuprinsă între 16—50%. Rareori pleurezia poate fi prima manifestare a LED. Cel mai adesea este în cantitate mică, lichidul este puternic colorat, cu multe celule mononucleare, și cu celule LE. Anticorpii antinucleari au un titru crescut. Complementul și fracțiunile C_3 și C_4 sînt scăzute. Proteinele sînt crescute, în medie peste 48 g/l. Lichidul este bogat în fibrină, ceea ce antrenează o rapidă coagulare. La biopsia pleurei se găsește un proces inflamator cu prezență de fibrină, focare de necroză și fibroză pleurală.

Bolnava I.M. (f. obs. 13 312), de 33 de ani, a prezentat lupus eritematos (confirmat histopatologic) la care s-a pus în evidență și o pleurezie serofibrinoasă a marii cavități din dreapta (fig. 6.1.).

Pneumoniile pot fi generate de microbi banali, virusuri sau chiar de LED. Se pot prezenta ca un aspect atelectatic prin blocajul bronșiei cu mucus sau prin alterarea surfactantului. Pneumonia prin leziuni tipice de LED răspunde bine la substanțele cortizonice. Tusea, dispneea, expectorația mucoasă și hemoptizia se pot întîlni cu frecvență variabilă. Febra este obișnuită. Examenul fizic decelează rareori raluri umede. Radiologic se constată condensări pneumonice, opacități hilifuge, sau infiltrate micro- sau macronodulare cu sediu electiv bazal și cu tendință la migrare. Leziunile pulmonare se asociază frecvent cu pericardita și pleurezia. Evoluția îndelungată conduce la „opacități liniare orizontale" cu ridicarea hemidiafragmei. Aceste opacități pot fi determinate de zone de atelectazie discoidale, epanșamente interlobare sau de tromboze vasculare („longline shadow" a lui Simon). Aceste leziuni sînt fixe, putînd persista ani de zile.

P. Godeau și Ph. Chahinian au descris în cadrul formelor clinice pulmonare ale LED: a) edemul pulmonar în directă legătură cu pneumopatia lupică prin leziuni vasculare cu creșterea permeabilității capilare, deci în afară de insuficiența cardiacă sau renală; b) imagini cavitare prin necroză ischemică aseptică a unui nodul lupic; c) forma buloasă cu imagini rotunde, bilaterale, cu perete fin; d) opacități rotunde multiple

Scanned with OKEN Scanner

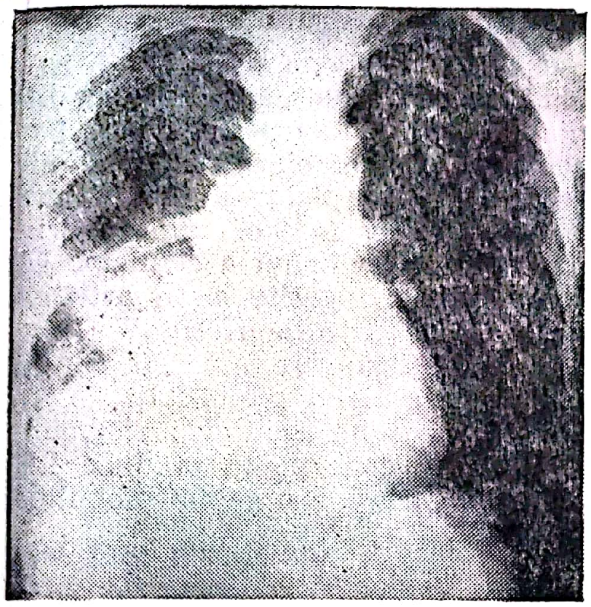


Fig. 6.2. Lupus eritematos complicat cu pneumonie bacteriană dreaptă.

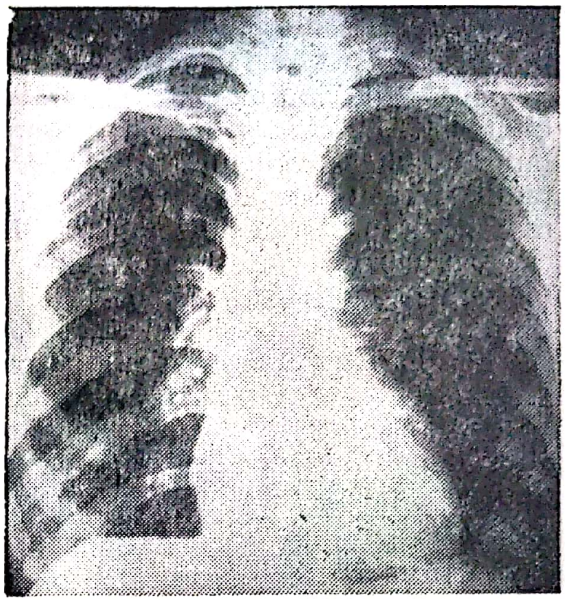


Fig. 6.3. Același caz (cu pneumonie) după antibioterapie.

cu aspectul lansării de baloane; e) hipertensiunea arterei pulmonare care se relevă prin: dispnee de efort, clacment și dedublarea zgomotului II în focarul pulmonarei și suprasolicitarea inimii drepte; f) fibroză interstițială, excepțional de rară, de altfel ca și g) adenopatia mediastinală și h) sindromul Gougerot-Sjögren constituit din keratoconjunctivită uscată, gură uscată și artrite reumatoide. Anatomopatologic se găsesc leziuni interstițiale, care se manifestă prin: a) pneumonii atelectaziante cu îngroșarea peretelui alveolar cu necroză focală, celule mononucleare, exsudat alveolar, membrane hialine, zone hemoragice și metaplazii de epiteliu bronșiolar (Rakov și Taylor); b) edem mucinos bazofil (Baggenstoss) localizat în peretele alveolar și în țesutul peribronhovascular. Acest edem este considerat precursorul pneumoniei interstițiale. Klemperere a semnalat necroza fibrinoidă a arterei pulmonare. Capilarele pulmonare pot prezenta aspectul de „wireloops" (ghem de sîrmă) de tip glomerular.

Infecțiile pulmonare secundare pot fi generate de bacterii, virusuri care pot ajunge la abcese pulmonare. Bolnava P. A. (f. obs. 17 689) de 23 ani, purtătoare a unui lupus eritematos diseminat de 12 luni, contractează o pneumopatie bacteriană la baza dreaptă (fig. 6.2.) care se rezolvă prin tratament cu prednison și antibiotice (fig. 6.3.). În alte cazuri se asociază cu tuberculoza sau cu diverse micoze.

În unele situații se constată pe primul plan dispnee fără leziuni pulmonare evidente radiologic, unde se găsesc însă poziții înalte ale diafragmelor. Se afirmă că tratamentul prin corticoterapie ar da rezultate favorabile.

La bolnavii cu LED s-au pus în evidență tulburări ventilatorii restrictive și scăderea difuziunii CO. De asemenea s-a mai constatat scăderea complianței. În puține cazuri s-a pus în evidență obstrucția căilor aeriene sau scăderea O_2 în sînge. Nu s-au constatat relații între aspectele clinice, radiologice și funcționale.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC

Infecțiile pulmonare repetate, pneumoniile recurente, pleureziile bilaterale, în special dacă se acompaniază cu prinderea pericardului, trebuie să ridice suspiciunea de LED. Dacă acestea se asociază cu leziuni ale pielii sau cu alte localizări în diverse organe, suspiciunea este și mai mare. Factorul antinuclear din sînge este pozitiv în 90% din cazurile cu LED, testul definitoriu constă în punerea în evidență a celulelor LE (descoperite de Hargraves) care totuși mai pot fi găsite și în artritele reumatoide sau în sclerodermie. Celulele LE descrise de Hargraves constituie un instrument de mare putere diagnostică care a lărgit cunoștințele asupra diverselor forme de boală și oferă noi posibilități de investigație. Materialul din LE este dovedit a fi un acid dezoxiribonucleic depolimerizat. S-a mai dovedit că serul care poate produce LE, deci care poate reacționa cu nucleul celulelor, conține o gammaglobulină de tip IgG.

TRATAMENT

Fără tratament cu substanțe cortizonice evoluția bolii pînă la deces era în jur de doi ani, în timp ce cu un tratament adecvat evoluția se poate prelungi pînă la 10—15 ani. Tendința este de a începe tratamentul cu doze mari, mai ales dacă sînt leziuni în rinichi sau în SNC, cînd se recomandă 80 mg/zi prednison. Leziunile pulmonare sau pleurale răspund la 20—40 mg/zi. Pentru leziunile pulmonare este necesar să se stabilească etiologia, pentru că infecțiile bacteriene trebuie să primească și un tratament cu antibiotice alături de prednison. Dacă răspunsul este adecvat prednisonul se scade gradat pînă în jur de 5—15 mg/zi și se continuă 6—12 luni după circumstanțe. Recăderile necesită reluarea tratamentului.

Dacă boala nu este influențată se recomandă tratament cu azathiopren în doză de 2,5 mg/Kc pentru mai multe luni. Se mai poate utiliza cyclophosphamide 400 mg intravenos în prima săptămînă, care se continuă cu 100 mg oral de patru ori pe săptămînă.

SCLERODERMIA (SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ)

Sclerodermia este o boală de colagen cu etiologie necunoscută, care prezintă îngroșarea și inflexibilitatea pielii cu aderențe în țesutul subcutanat, inițial la falange, care de obicei au fost precedate de boala Raynaud. Boala se poate localiza în țesutul conjunctiv din oricare organ: articulații, mușchi, tub gastrointestinal, plămîni, rinichi, inimă etc. Diagnosticul este ușor în prezența fenomenelor Raynaud și a leziunilor pielii.

IMUNOLOGIE

Anticorpii antinucleari sînt prezenți la 50% dintre bolnavi iar factorul reumatoid se găsește între 17 pînă la 33%. Complementul este

Scanned with OKEN Scanner

normal. Prezența anticorpilor antinucleari, a factorului reumatoid, alături de limfocite anormale arată dezordinea imunologică, dar complementul în cantitate normală ar pleda împotriva unei ipoteze imune.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Manifestările caracteristice ale sclerodermiei sînt alterațiile din colagen care se traduc prin umflarea fibrelor, proliferarea anormală, sau condensarea într-o masă comună la care se adaugă discrete stări inflamatorii. Arteriolele sînt cel mai mult interesate prin îngroșarea fibroasă a intimei cu obliterări ale lumenului, îngroșarea și hialinizarea mediei și în final cu necroză fibrinoidă a întregului perete al vasului.

Macroscopic plămînul este micșorat de volum, zonele interesate sînt fără elasticitate și rigide. În zonele subpleurale se găsesc chisturi mici. Microscopic, principala modificare se află în alveole. Țesutul elastic al peretelui alveolar este înlocuit de fibre de colagen. Dezintegrarea pereților alveolari duce la emfizem sau leziuni chistice. Unele chisturi se pot epiteliza iar altele, întîmplător, pot comprima restul parenchimului pulmonar. Vasele din plămîn pot fi interesate de procesul patologic cu aceleași aspecte de endarterită, de hipertrofie a mediei și proliferare a intimei. Uneori se poate găsi calcinoză în plămîn așa cum se găsește în piele. La autopsie fibroza interstițială a fost găsită la toți bolnavii cu sclerodermie.

MANIFESTĂRI CLINICE

Boala poate debuta, fie prin discrete fenomene de disconfort gastrointestinal, oboseală, poliartrită și mialgie, fie prin fenomen Raynaud și modificări cutanate ale extremităților. Leziunile cutanate pot fi: a) localizate pe arii mici; b) generalizate la trunchi și membre; c) distribuite la față, mîini și picioare. În timp apar modificări atrofice la degete, cu ulcerații. Pielea din jurul gurii se brăzdează, pot apărea telangiectazii, pigmentări și calcificări în țesuturile moi. Sclerodermia poate leza miocardul generînd insuficiență cardiacă, cardiomegalie, defecte de conducere și uneori aritmii fatale. Localizarea renală poate conduce la uremie asociată cu hipertensiune malignă. Dacă se localizează în sfera gastrointestinală generează disfagie și malnutriție. Leziunile vasculare pot produce necroză intestinală, ulcerații cu posibile perforații sau hemoragii.

Localizările pulmonare generează cel mai frecvent dispnee progresivă variabilă între 32 pînă la 75% din cazuri. Tusea și hemoptizia sînt rare, iar durerile toracice sînt excepționale. Ascultatoriu se găsesc raluri crepitante sau subcrepitante la baze. Radiologic se constată aspecte variabile: de la imagini normale, pînă la fibroza interstițială difuză cu leziuni reticulate în special la baze, polichistice sau de emfizem, constituind atunci imaginea de fagure de miere (honeycomb). Bolnavul R.P. (f. obs. 20 029) prezintă o sclerodermie cu aspect clinic tipic, diagnosticată prin examen histopatologic de piele și plămîn. Radiologic tabloul pulmonar este în imagine de fagure de miere la baza stîngă și fibroză difuză

Scanned with OKEN Scanner

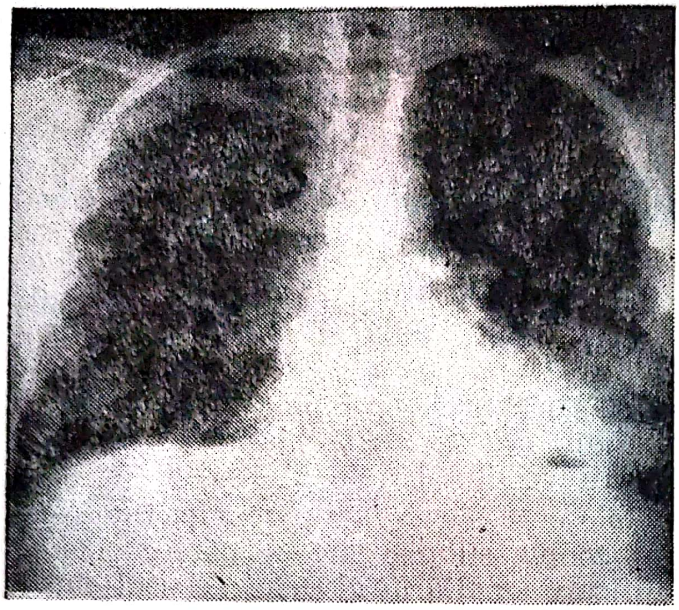


Fig. 6.4. Sclerodermie cu fibroză pulmonară difuză și imagine „fagure de miere" în baza stîngă.

(fig. 6.4). Excepţional se poate găsi un tablou de granulie cu sau fără calcificări. Se pot afla de asemenea revărsate pleurale întovărăşite sau nu de infecţii bronhopulmonare.

FUNCŢIA PULMONARĂ

Caracteristica principală este sindromul de bloc alveolo-capilar. În genere este o hipoxie prin scăderea presiunii parţiale a oxigenului arterial şi o hipocapnie. Există o alcaloză gazoasă compensată. Capacitatea de transfer, alveolocapilară a CO este net diminuată. Complianţa este joasă datorită inextensibilităţii pulmonare. Tulburarea ventilatorie este pur restrictivă cu reducerea capacităţii vitale şi păstrare în limite normale a coeficientului lui Tiffeneau şi a ventilaţiei maximale.

PROGNOSTIC

Dacă boala lezează cordul, rinichiul şi plămînul, evoluţia este net progresivă şi decesul poate apărea în cîţiva ani. Substanţele cortizonice pot prelungi în unele cazuri viaţa.

TRATAMENT

Singura posibilitate de tratament rămîne corticoterapia. Succesul tratamentului este variabil, probabil în funcţie de vechimea şi deci de reversibilitatea sau ireversibilitatea leziunilor. În unele cazuri corticoterapia are rezultate satisfăcătoare şi atunci se administrează lung timp.

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă este o boală de sistem, de etiologie necunoscută. Este de 2—3 ori mai frecventă la femei decît la bărbaţi şi se găseşte mai ales în a patra decadă de viaţă.

Scanned with OKEN Scanner

IMUNOLOGIE

Anticorpii antinucleari, anticorpii anti gammaglobuline („factorul reumatoid") sînt prezenți în mare număr în poliartrita reumatoidă. Factorul reumatoid poate fi găsit în ser sau în diverse revărsate (articulare, pleurale). Factorul reumatoid poate fi găsit în LED, sclerodermie, polimiosită, hepatită cronică, endocardită bacteriană subacută, fibroză pulmonară interstițială difuză, în sarcoidoză și pînă la 5% la persoane sănătoase. Toate aceste fapte fac ca evaluarea factorului reumatoid să fie dificilă. Anticorpii antinucleari se găsesc în 10—30% din bolnavii cu artrite reumatoide. La 1 din 4 bolnavi cu anticorpi prezenți se găsesc și celulele LE.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Obișnuit se găsește un proces inflamator al suprafețelor epiteliale, îndeosebi al membranelor seroase, focare de degenerare, proliferarea țesutului conjunctiv, hipertrofia țesutului limfoid și fenomene de vasculită. Nodulul reumatoid întrunește procesele de degenerare cu necroză centrală, proliferare cu zonă de celule mezenchimale în palisadă și inflamație cu țesut fibros și celule inflamatorii. Vasele mici prezintă necroză fibrinoidă. Toate aceste fenomene se pot găsi în pleură și plămîn participînd la formarea de revărsate pleurale, noduli intrapulmonari și fibroze difuze interstițiale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Boala debutează prin oboseală, febră, pierdere în greutate, transpirații, parestezii ale mîinilor și picioarelor și poliartralgii. La început se prind articulațiile mici care de obicei sînt simetrice și multiple, ale căror țesuturi periarticulare sînt puternic inflamate. Este o boală invalidantă prin afectarea aparatului locomotor, fapt pentru care Osler a numit-o „una dintre cele mai grave nenorociri ale speciei umane". Boala evoluează în pusee cu faze mai scurte sau mai lungi de acalmie. Din faza dureroasă boala evoluează către tumefiere și apoi către faza deformațiilor, terminată prin „cașexia reumatică". Nodulii subcutanați se găsesc mai frecvent deasupra oaselor proeminente. Inima poate fi lezată în toate componentele.

MANIFESTĂRI PULMONARE

Pleureziile reumatoide se găsesc între 2—5% din cazuri. Apar în special la bărbați, tardiv, în cursul unui puseu evolutiv de poliartrită reumatoidă și uneori se instalează chiar înaintea bolii articulare. De obicei sînt bilaterale, abundente și cu aspect serocitrin. Proteinele sînt crescute în jur de 50 g‰, cu citologie variabilă. Lichidul poate fi rareori

Scanned with OKEN Scanner

lactescent, bogat în lipide cu cristale de colesterol. Menkès, Chouraki și Belpomme încearcă să caracterizeze lichidul pleural reumatoid prin: hipergammaglobulinemia la electroforeză, prezența fagocitelor, a leucocitelor cu incluziuni vacuolare, scăderea glucozei sub 0,30 g‰, creșterea lactico-dehidrogenazei, prezența factorului reumatoid și testul latex pozitiv. Semnele nu sînt caracteristice. Biopsia pleurală este concludentă numai cînd se poate pune în evidență constituentul nodular reumatoid. Evoluția se face către resorbție și sechele banale de pahipleurită. Corticoterapia favorizează regresiunea. Uneori epanșamentul se cronicizează.

Leziunile pulmonare din cadrul poliartritei reumatoide se relevă sub trei aspecte: infiltrative, nodulare și fibroză interstițială difuză. Formele se pot asocia între ele sau pot fi întovărășite de pleurezii. Dintre acestea fibroza interstițială difuză este cea mai frecventă. Pneumopatiile predomină la bărbații în jur de 60 de ani care suferă de poliartrită de cîțiva ani. Uneori leziunile pulmonare și poliartrita debutează concomitent. Apariția semnelor pulmonare se poate întovărăși de un puseu evolutiv articular. Clinic se pot constata: tuse, durere toracică inconstantă, dispnee și raluri crepitante. Aspectele radiologice sînt cele obișnuite de leziuni nodulare și infiltrative. Pot fi diagnosticate etiologic numai prin examen histopatologic. Fibroza interstițială difuză este forma cea mai severă și nu poate fi deosebită cu nimic de cea primitivă. Uneori se poate asocia cu bronșiectazii.

Tratamentul constă în administrare de substanțe cortizonice cu un dozaj similar celui expus la LED.

SINDROMUL CAPLAN

Este o variantă a plămînului reumatoid care se întîlnește la bolnavii expuși la prăfuire. În sindromul Caplan minerii din bazinele carbonifere cu artrite reumatoide pot prezenta un aspect radiologic distinctiv care constă din opacități multiple, cu diametre de 0,5—5 cm, rotunde, bine circumscrise, dispersate pe ambele cîmpuri pulmonare, în special la periferie. Aceste opacități se pot asocia cu imagini de silicoză clasică, fie micronodulare fie masive, pseudotumorale. Poliartrita reumatoidă este mai gravă la mineri, iar silicoza este mai gravă la cei cu poliartrită reumatoidă. Alți cercetători au descris asociații similare între artrite reumatoide și leziuni pulmonare la muncitorii care lucrează cu nisip, bronz, fier, olărie, și azbestoză.

POLIARTERITA NODOASĂ (PERIARTERITA NODOASĂ, PN)

Este o boală rară, caracterizată prin focare de arterită necrozantă ale arterelor mici și mijlocii, care mai devreme sau mai tîrziu afectează multe organe.

În aproximativ o treime din cazurile de PN este interesat și plămînul. Unii dintre bolnavii cu localizări pulmonare prezintă eozinofilie crescută în sînge, și atunci pneumopatia poartă denumirea de eozinofilie pulmonară, alți bolnavi cu leziuni pulmonare prezintă astm bronșic.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre bolile de colagen este cea mai curioasă, datorită polimorfismului şi aspectelor clinice fanteziste care cel mai adesea derutează clinicianul.

IMUNOLOGIE

Cauza bolii este necunoscută. S-a dovedit a fi o hipersensibilitate de tip III. Unii au dovedit relaţii de sensibilitate faţă de diverse medicamente ca: sulfamide, thiouracil, sau la infecţii cu streptococ hemolitic, iar la alţi bolnavi s-a pus în evidenţă antigenul Australia. PN pare a fi o reacţie de hipersensibilitate poate la o varietate de alergeni, fără a se putea stabili o cauzalitate precisă. Prezenţa arteritei necrozante apropie PN de boala reumatoidă, LED, polimiozită ş.a.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Localizarea primară a PN este în peretele arterelor mici. La început se petrece un proces degenerativ urmat de necroza mediei şi infiltrarea adventicei prin polimorfonucleare şi eozinofile. În acest stadiu pot apărea tromboze arteriale în ficat, splină, rinichi şi miocard, urmate de infarcte de organ. În acest timp apare o proliferare fibroblastică. Pereţii vaselor se pot deforma şi apar anevrisme.

În plămîn se pot constata macroscopic 3 aspecte: zone de necroză şi cazeificare care mimează tuberculoza, de la leziuni nodulare mici pînă la distrucţii masive cît un lob; leziuni de infarct şi bronşiectazii. Microscopic leziunile asemănătoare tuberculozei constau în zone de necroză care prezintă la periferie celule gigante, limfocite şi neutrofile. Histiocitele şi eozinofilele sînt în număr redus. În arterele şi venele pulmonare se găsesc proliferări ale ţesutului conjunctiv din intimă şi infiltraţii cu neutrofile şi eozinofile. Media prezintă modificări fibrinoide cu celule gigante. În restul organelor se găsesc leziuni de necroză granulomatoasă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Incidenţa bolii creşte cu vîrsta în special după 60 de ani, cu predominanţă la bărbaţi. Este o boală rară.

Manifestările generale sînt: febră, oboseală şi pierdere în greutate. Cu timpul poate apărea clinic orice manifestare bizară în oricare organ. Atingerea renală se poate prezenta ca o glomerulonefrită acută cu albuminurie persistentă şi hematurie macroscopică urmate de hipertensiune. Hematuria şi disuria pot fi generate de procesele de vasculită din vezică. Din partea aparatului digestiv reţinem: sîngerările, crampele abdominale, perforaţiile şi steatoreea. Nervii cranieni pot fi afectaţi. Lezarea articulaţiilor se poate prezenta ca febra reumatoidă sau artrita reumatoidă. Cordul poate suferi prin infarct de miocard, insuficienţă coronariană, insuficienţă cardiacă şi pericardită acută. Se pot constata

Scanned with OKEN Scanner

erupții cutanate diferite sau noduli subcutanați. Uneori apar glosite ulcerative. Se pot întîlni degete hipocratice.

Manifestările pulmonare se referă la: astm bronșic, pneumonii sau pleurezii. Astmul bronșic este de apariție tardivă, grav de la început, cu dispnee continuă, cu paroxisme frecvente și prelungite. Acest tip de astm este febril, astenizant, cașectizant cu infiltrate pulmonare, cu hipereozinofilie în jur de 30—40% din cazuri. Paronetto a pus în evidență în leziunile pulmonare granuloame alergice cu depozite de imunoglobuline și complement. Alți bolnavi prezintă bronșită cronică cu tuse, expectorație, raluri bronșice și crepitante mari. La bolnavii cu pneumonii se remarcă mai frecvent tuse, mici hemoptizii și dureri toracice. Ascultatoriu se găsesc crepitante fine. Unele dintre pneumonii sînt de fapt infarcte pulmonare, fapt pentru care nu răspund la antibiotice. În unele cazuri expectorația este abundentă, purulentă și poate conține eozinofile. Într-un sfert din cazuri în expectorație se găsește streptococul hemolitic. Revărsatele pleurale sînt rar întîlnite cu predominanța limfocitelor. Radiologic se consemnează aspectul obișnuit al pneumoniei, noduli dispersați care amintesc granuliile bacilare, opacități rotunde sau caverne. De multe ori aspectele sînt foarte apropiate tuberculozei.

DIAGNOSTIC

Aspectele clinice bizare și polimorfe pot sugera PN. Leucocitoza este obișnuită. Eozinofilia se constată în prezența leziunilor pulmonare și mai ales a astmului bronșic. VSH este foarte mare. Eozinofilia și VSH concomitent crescute sprijină suspiciunea de PN. Factorul antinuclear și celulele lupice pot fi prezente. Diagnosticul se precizează prin biopsia musculară. Electromiografia este o metodă bună de alegere a mușchiului din care se recomandă biopsia. Biopsia renală este utilă în prezența manifestărilor renale. Tuberculoza, cancerul și supurațiile pot fi frecvente erori de diagnostic.

TRATAMENT

Substanțele cortizonice sînt singurele medicamente cu un oarecare efect. Se administrează 40—60 mg/zi pînă se amendează simptomele și se normalizează VSH. Cînd se realizează aceste fapte se scade gradat prednisonul. Corticoterapia poate prelungi viața cu aproximativ un an.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza lui Wegener asociază un granulom necrotic al căilor respiratorii superioare și/sau inferioare, cu leziuni diseminate în artere și vene și cu o glomerulo-nefrită cu evoluție severă, terminală.

Scanned with OKEN Scanner

După mulți cercetători, granulomatoza Wegener este o variantă a PN, așa cum a considerat-o și Wegener, care a descris 3 cazuri clinice. Boala este egal repartizată pe sexe, cu precădere în a IV-a și a V-a decadă de viață. Abba I. Terr și Thomas M. Daniel (1974) au consemnat 200 de cazuri din literatură între 15 și 75 ani. Cauza bolii rămîne necunoscută, suspectîndu-se de multe ori un proces alergic la antibiotice. Anatomia patologică evidențiază că vasculita interesează arterele mici, arteriolele, venele mici, venulele și capilarele (Carrington și Liebow). Vasele pulmonare sînt lezate totdeauna. Angeita necrozantă se asociază formațiilor granulomatoase în parte necrozate. În granulom se constată o reacție giganto-celulară cu celule Sternberg sau cu formații sarcoidotice. Rinichiul prezintă mici leziuni de infarct. Histologic se găsesc leziuni de glomerulo-nefrită focală cu necroză fibrinoidă.

Clinic, boala se relevă ca un proces inflamator cronic în orice parte a căilor respiratorii. În aproximativ 2/3 din cazuri rinoreea și obstrucția nazală prin cruste, jena antrală, epistaxisul și fenomenele de sinuzită deschid scena clinică. Extensia leziunilor către orbite, ochi și urechea internă poate instala orbirea sau surzenia. Întîmplător apar ulcerații ale gingiilor. Simptomele pulmonare sînt: tuse cronică și hemoptizii rebele la tratamentele uzuale. Uneori se instalează și pleurezii. Căile aeriene superioare sînt lezate în o treime din cazuri cu ulcerații ale cartilajului nazal sau cu destrucții cazeoase în vasele nasului cu deformări importante. Mai tîrziu apar conjunctivite, exoftalmie, disfagii și ulcerații ale mucoasei obrajilor, faringelui și laringelui. S-au mai descris prostatite, orhite, parotidite. Pielea feței este adesea afectată. Cu timpul se instalează insuficiența renală ca expresie a leziunilor rinichilor. Eozinofilia poate fi prezentă și atunci boala poartă denumirea de granulomatoză alergică. Febra de tip septic, oboseala și scăderea în greutate sînt aproape constante. Se pot instala artralgii pasagere, parestezii ale extremităților, paralizii.

Radiologic apar în peste 50% din cazuri opacități dense rotunde care pot fi voluminoase cu sau fără cavități, pot fi solitare sau multiple. În puține cazuri apar aspecte de micro- sau macronoduli diseminați ori de revărsate pleurale.

În ultimul timp s-au descris și forme limitate, unde de obicei lipsesc localizările renale. Carrington și Liebow au descris 9 localizări numai pulmonare iar Israel din 12 forme localizate 7 pulmonare pure.

Fără tratament evoluția este rapidă cel mai adesea decesul apare în jur de 5 luni. Rareori bolnavii pot rămîne în viață pînă la 4 ani. Carrington și Liebow au descris și forme benigne cu supraviețuiri mai mari. Astfel, un bolnav a trăit 13 ani de la debut și 6½ ani de la începerea tratamentului cu substanțe cortizonice. În afară de substanțe cortizonice s-au obținut rezultate bune și cu imunosupresive în special la bolnavii cu leziuni renale. Cel mai uzual medicament este azathioprine în doză de 150—200 mg/zi. Tratamentul este de lungă durată (1—2 ani). Citotoxicele sînt particular de eficace. Chlorambucilul se dă în doză de 0,2 mg/kg și Cyclophosphamidele în doză de 600 mg — 1 g pe timp de o săptămînă. Methotrexate se administrează la început săptămînal în doză de

Scanned with OKEN Scanner

60 mg prin injecții intravenoase apoi se scade la 15—25 mg oral săptămînal.

Israel a semnalat efectul favorabil al exerezei în formele pulmonare izolate, raportînd 2 cazuri stabilizate cu un recul mare de timp.

BIBLIOGRAFIE

1. Borcoman O., *Manifestări pulmonare în cadrul poliartritei reumatoide,* Ftiziologia, 1970, nr. 4, p. 443.
2. Borcoman O., Pascu Gh., Wachsman M., *Lupus eritematos diseminat cu manifestări pleuropulmonare,* Ftiziologia, 1970, nr. 1, p. 81.
3. Buder A. Richard and Bader E. Mortimer, *Thoracic Manifestations of Collagen Diseases din Textbook of Pulmonary Diseases de Gerals L. Baum,* Little, Brown and Company Boston, 1974.
4. Chelloul N., Amouroux J., Roujeau J., *Problèmes diagnostiques des vascularites nodulaires dites spécifiques,* Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 2585.
5. Choffel C., Tourneur R., *Périartérite à début pulmonaire simulant un cancer secondaire,* J. franç. Méd. Chir. thor., 1959, 13, 569—574.
6. Crofton John and Douglas Andrew, *Respiratory Diseases,* Blackwell Scientific Publications Oxford London Edinburgh Melbourne, 1975.
7. Fabre J., Familiades J., *Conceptions modernes des périartérites noueuses,* Rév. Méd. Toulouse, 1967, 3, 637—650.
8. Falk A. George, *Diffuse Infiltrative Disorders of unknown etiology din Bronchopulmonary Diseases and Related Disorders de Holman W. Crauston au Muschenheinr Carl,* Medical Departament Harper and Row, Publishers, New York, 1972.
9. Gardner L. D., *Pathology of the Connective Tissue Diseases,* Edvard Arnold LTD, London, 1965.
10. Geavlete A., *Lupusul eritematos diseminat, Ed. medicală, București,* 1976.
11. Israël-Asselain R., *Les manifestations respiratoires des collagénoses,* L'expansion scientifique française, 1974.
12. Miguères J., Jover A., Amigues H., Gire J. L., *Polyarthrite rhumatoïde et manifestations pleurales (à propos de 6 observations),* Poumon et Coeur, 1973, 29, 3.
13. Molina Cl., *Immunopathologie broncho-pulmonaire,* Masson, Paris, 1973.
14. Pariente R., Cheniti F., Jeannin L., Robillard M., Brouet G., *Les collagénoses pulmonaires,* Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 3413—3419.

Scanned with OKEN Scanner

15. Pecqueur G., Carpentier J., Wallaert C., Leduc M., Delepoulle E., Rivet E., Grignet J. P., *Les formes pulmonaires du syndrome de Wegener*, Lille méd., 1972, 17, 1018.

16. Pernod J., Sors C., Chambatte C., Bousquet C., Batime J., *Sclérodermie et cancer du poumon de type dit „alvéolaire". À propos d'une observation anatomo-clinique)*, J. franç. Méd. Chir. thorac., 1962, 16, 5.

17. Raitt J. W., *Wegener's granulomatosis: treatment with cytotoxic agents and adrenocorticoids*, Ann. intern. Med., 1971, 74, 344.

18. Slama R., Crevelier A., Coumel P., Snadoudj S., *Hipertension artérielle pulmonaire primitive et lupus érythémateux disséminé, à propos d'une nouvelle observation*, Presse méd., 1967, 75, 961—964.

19. Turiaf J., Basset F., *Aspects cliniques et témoignages histopathologiques des manifestations respiratoires de la périartérite noueuse*, Rev. Prat. (Paris), 1966, 16, 363—380.

20. Turiaf J., Duroux P., Battesti J. P., *Pleurésies et pleuropéricardites inaugurales du lupus érythémateux disséminé*, J. franç. Méd. Chir. thor., 1965, 19, 507—520.

21. Turiaf J., Mme Basset F., *Aspects cliniques et témoignages histopathologiques des manifestations respiratoires de la périartérite noueuse*, Rev. Prat. (Paris), 1966, 16, 363.

Scanned with OKEN Scanner

7

FIBROZELE INTERSTIȚIALE DIFUZE ALE PLĂMÎNULUI

DEFINIȚIE ȘI CADRU NOSOLOGIC

Fibrozele interstiţiale difuze (FID) ale plămînului reprezintă stadii avansate sau finale ale unui grup heterogen de stări morbide, care au în comun tendinţa la îngroşare fibroasă difuză a interstiţiului pulmonar. Pe plan funcţional aceste afecţiuni determină amputarea restrictivă a ventilaţiei, rigiditatea texturii conjunctive a plămînului şi reducerea difuziunii alveolocapilare, tulburări putînd conduce la insuficienţă pulmonară sau cardiopulmonară ireversibilă sau letală.

Termenul de „fibroză interstiţială difuză a plămînilor" (Hamman şi Rich, 1944; Ellman şi Ball, 1948; Livingstone şi col, 1964 ş.a.) ca şi termenii echivalenţi de „fibroză pulmonară extensivă" (Turner Warwick, 1974) sau „fibroză interstiţială a plămînilor" (Spencer, 1975), deşi încă larg utilizaţi, tind să fie înlocuiţi cu o nomenclatură mai diferenţiată conţinînd referiri la procesele patologice *precursoare* fibrozei ca: „alveolite fibrozante" (Scadding, 1964), „pneumonii interstiţiale" (Liebow, 1965), „pneumonite cronice interstiţiale" (Gross şi col., 1962) sau „pneumopatii interstiţiale" (Petty şi Filley, 1976).

CLASIFICARE ŞI ETIOLOGIE

Clasificarea FID întîmpină dificultăţi apreciabile datorite ignorării frecvente a cauzei primare, tabloului histologic complex şi greu clasificabil, diagnosticului tardiv şi limitelor metodelor biopsice care operează cu fragmente mici de ţesut, deseori nereprezentative pentru ansamblul lezional.

O primă clasificare separă FID de cauză *cunoscută* de cele de cauză *necunoscută*. Cauzele cunoscute (tabelul 7.1) cuprind numeroase noxe, în majoritate exogene, care ating plămînul, fie pe cale aerogenă fie pe cale circulatorie, determinînd reacţii inflamatorii sau imunologice generatoare de fibroză. Patogenia acestui grup de FID este variată: iritaţie a căilor aeriene distale, leziune a endoteliului capilar, depunere locală de complexe imune, edem interstiţial de stază ş.a. Cu sau fără o fază iniţială acută leziunile evoluează astfel încît progresiv se ajunge la tabloul nespecific al fibrozei difuze a pereţilor alveolari.

Al doilea grup, cel al FID de cauză necunoscută, poate fi subîmpărţit în: a) FID reprezentînd manifestări locale ale unei boli gene-

TABELUL 7.1.

Clasificarea etiologică a bolilor difuze ale plămînului*

I. *Infecţii* A. Bacterii piogene B. Micobacterii C. Fungi D. Virusuri E. Paraziţi F. Pneumocystis carinii
II. *Insuficienţe de organ* A. Cardiacă (edem pulmonar, stenoză mitrală) B. Renală
III. *Tromboembolice* A. Embolii pulmonare multiple B. Embolii grăsoase C. Embolii cu lichid amniotic D. Embolii cu corpi străini E. Embolii gazoase
IV. *Neoplasme* A. Carcinom bronhioloalveolar B. Metastatice (limfangitice sau hematogene) C. Limfoame
V. *Reacţii medicamentoase* A. Orale sau injectate B. Inhalate
VI. *Iradiere*
VII. *Boli de inhalaţie* A. Pulberi anorganice (pneumoconioze clasice) B. Pulberi organice (alveolite alergice) C. Fumuri şi gaze (inclusiv oxigen) D. Aspiraţie
VIII. *Endogene* A. Şoc B. Coagulare intravasculară diseminată C. Endotoxine
IX. *Origine incertă* A. Fibroză interstiţială difuză B. Sarcoidoză C. Colagenoze D. Grupul angeitelor granulomatoase E. Sindrom Goodpasture F. Pneumonie eozinofilă G. Proteinoză alveolară H. Microlitiază alveolară

* Fiecare din aceste boli poate ajunge într-un stadiu final de fibroză interstiţială difuză nespecifică de diferite grade cu posibila excepţie a neoplasmelor (după Weg, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7.2.

Boli de sistem sau organ cu fibroză pulmonară difuză asociată*

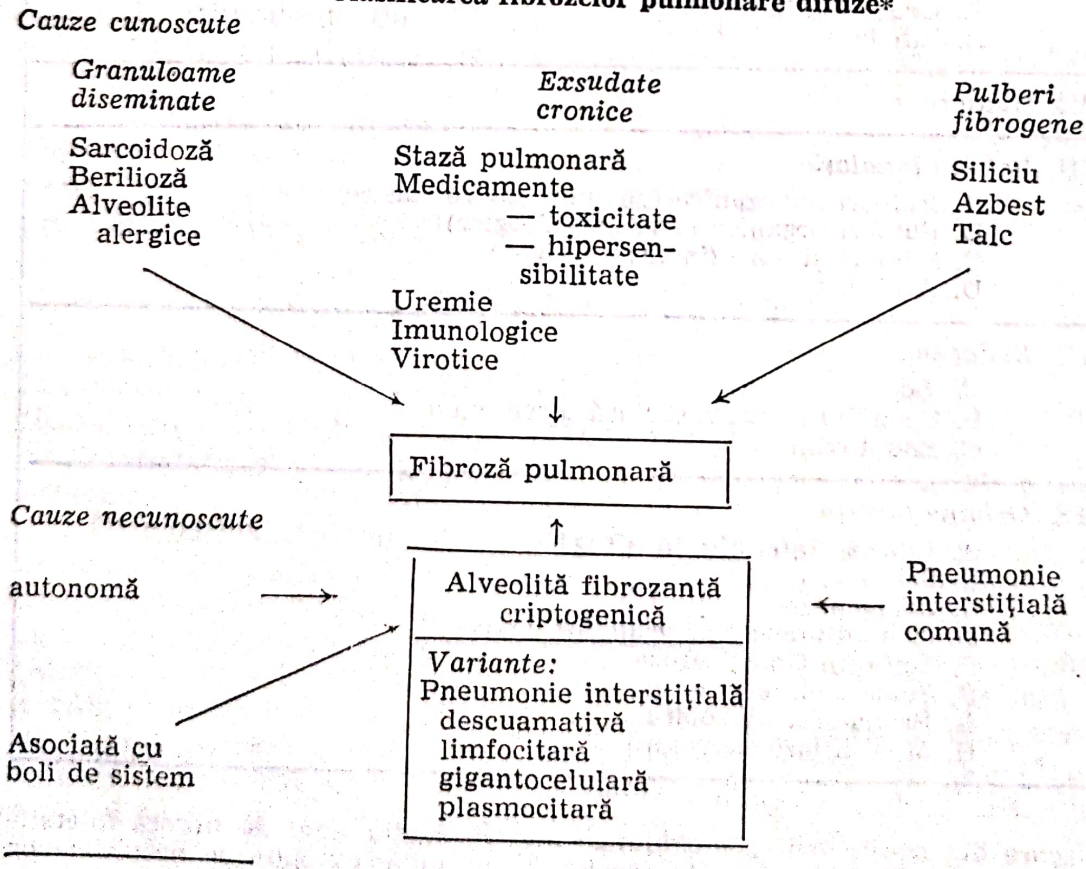
1. *Colagenoze* Artrita reumatoidă Lupus eritematos sistemic Sclerodermie Dermatomiozită Polimiozită Sindrom Sjögren
2. *Granulomatoze cu tablou histologic caracteristic* Sarcoidoză Histiocitoză X**
3. *Alte boli (observații rare)* Hepatită cronică activă, ciroză hepatică Acidoză tubulară renală Colită ulcerativă Sindromul coeliac al adultului Tiroidopatii Anemie pernicioasă Neurofibromatoză

* în parte după Scadding (1974) și Turner Warwick (1978)

** localizarea pulmonară nu este constantă iar uneori ea poate reprezenta singura localizare a bolii.

TABELUL 7.3.

Clasificarea fibrozelor pulmonare difuze*



* după Turner Warwick (1978), cu modificări

Scanned with OKEN Scanner

rale, de organ sau de sistem (tabelul 7.2.) şi b) FID izolate (autonome) ale plămînului. Din prima categorie fac parte fibrozele pulmonare întîlnite în colagenoze, sarcoidoză, histiocitoză X şi alte boli, la rîndul lor cu etiopatogenie necunoscută sau ipotetică.

A doua categorie cuprinde grupul FID *idiopatice* sau *criptogenice,* a căror clasificare este încă controversată (tabelul 7.3).

În Anglia, termenul de „alveolită fibrozantă criptogenică" introdus de Scadding (1964) indică afectarea *mixtă,* interstiţială şi alveolară a plămînului. În S.U.A., Liebow şi col. (1965, 1969), încercînd să definească morfologic tabloul FID, au descris patru variante de „pneumonii interstiţiale cronice". Autorii citaţi disting o variantă „comună" a pneumoniei interstiţiale afectînd dominant interstiţiul alveolar, şi o variantă caracterizată prin intensitatea modificărilor intraalveolare (pneumonia descuamativă). La acestea se adaugă, ca varietăţi mai rar întîlnite, pneumonia interstiţială limfoidă şi cea gigantocelulară. Mai recent a fost descrisă şi o formă limfoplasmocitară (Greenberg şi col., 1973). Pentru a adapta clasificarea britanică la terminologia americană, Scadding şi Hinson (1967) disting un tip descuamativ şi un tip mural al alveolitei fibrozante, dar subliniază că în FID histologia caracteristică are o distribuţie neuniformă, majoritatea cazurilor prezentînd leziuni de tip *mixt,* care asociază în proporţii variate descuamaţia intraalveolară cu fibroza murală şi remarcă contradicţia pe care asocierea termenilor „interstiţial" (mural) şi „descuamativ" (alveolar) o comportă (Heard, 1976).

Considerate mult timp drept raritaţi, fibrozele difuze ale plămînului au devenit mai frecvente după 1950, parte datorită ameliorării diagnosticului parte creşterii reale a incidenţei lor. 100 de lucrări au fost publicate între 1950 şi 1962 (Livingstone, 1964) iar mai recent au apărut studii pe zeci sau chiar sute de cazuri (Turner-Warwick, 1978). FID clasică este o boală a vîrstei adulte şi în special a vîrstei de 50—60 ani, deşi ea poate fi întîlnită la copii ca şi la bătrîni. Incidenţa pare egală la cele două sexe, după unii cu o uşoară predominanţă feminină la vîrstele tinere (Stack şi col., 1972).

PATOLOGIE GENERALĂ ŞI MORFOPATOLOGIE

Interstiţiul normal. Interstiţiul (stroma interstiţială) este dispozitivul conjunctiv care uneşte căile aeriene şi căile sanguine pulmonare. El cuprinde două compartimente, separate prin membrana limitantă a parenchimului alveolar: spaţiul interstiţial *perivascular,* reprezentat de tecile conjunctive peribronhovasculare continuate cu septele interlobulare şi spaţiul interstiţial subpleural, şi spaţiul interstiţial *parenchimatos* sau acinar cuprins între epiteliul alveolar şi membrana bazală a capilarelor pulmonare. Termenul „interstiţial" este utilizat deseori pentru a indica *numai* interstiţiul parenchimatos, fapt criticabil dacă se are în vedere că acest interstiţiu se află în continuitate anatomică şi strînsă interdependenţă funcţională cu cel bronhovascular, legături ilustrate de participarea lor solidară în procesele patologice etichetate drept interstiţiale (Fraser şi Paré, 1970).

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, compartimentele interstiţiale prezintă unele importante diferenţieri privind structura şi funcţia lor. În textura lobilor plămînului există un „nucleu lobar" fibrobronhovascular, parte integrantă a interstiţiului peribronhovascular şi o „manta lobară" cuprinzînd numai ramificaţii bronşice şi vasculare de calibru mic şi pereţi conjunctivi lobari (Felix, 1928). La nivelul nucleului predomină căile bronşice, vasculare, limfatice şi nervoase mari, în timp ce lobulii pulmonari sînt mici, rudimentari şi de formă neregulată. Dimpotrivă, mantaua este formată în special din lobuli pulmonari tipici dispuşi în două straturi concentrice, între care se află ramificaţiile interlobulare ale bronhiilor şi arterelor. Pe plan funcţional tecile conjunctive ale nucleului lobar asigură conexiunea vasculolimfatică şi nervoasă a plămînului cu mediastinul, precum şi funcţii mecanice de „sistem de tensiune" în cursul mişcărilor respiratorii, rămînînd însă relativ izolate de funcţiile fundamentale ale respiraţiei pulmonare. Dimpotrivă, segmentul distal al interstiţiului perivascular, aflat la extremitatea intralobulară a căilor aeriene şi sanguine, adaugă la funcţiile nucleului elemente noi, derivate din raporturile nemijlocite ca parenchimul pulmonar. El reprezintă „apexul regulator proximal" al lobului pulmonar, solidar cu „baza pasivă homeostatică distală" a acestuia (spaţii alveolare, membrana alveolocapilară, interstiţiu alveolar) (Rosan, 1976).

În structura interstiţiului pulmonar predomină elementele acelulare cu rol funcţional mecanic (fibre de colagen, fibre elastice, fibre de reticulină). Celulele sînt în mod normal puţin numeroase la adult. La nivelul pereţilor alveolari, microscopia electronică permite evidenţierea clară a elementelor fibrilare, membranelor bazale (capilare şi alveolare), substanţei fundamentale şi a unui mic număr de celule de tipuri variate: celule mezenchimale primitive, fibroblaste, fibrocite, mastocite, histiocite, neutrofile, eozinofile, limfocite şi plasmocite. Endoteliile capilarelor pulmonare, celulele neepiteliale parieto-alveolare, celulele reticulare parietobronşice şi peribronşice ca şi adventiţiile vaselor sanguine şi limfatice, interlobulare şi subpleurale, formează o unitate morfofuncţională, *sistemul mezenchimal local al plămînului,* sistem căruia îi revine un rol de prim ordin în activitatea respiratorie, metabolică şi imunologică a plămînului, datorită gradului lor redus de diferenţiere ce le conferă o reactivitate foarte marcată (proliferare şi diferenţiere la stimuli particulaţi şi antigenici). Celulele mezenchimale interbazale (situate între membranele bazale ale alveolelor şi capilarelor) sînt înzestrate cu o remarcabilă capacitate pexică, proliferativă şi de diferenţiere (Mîrza, Eskenazy şi Cărnaru, 1963, Eskenazy, 1967, 1978, 1981). Ele reprezintă principala sursă *locală* a macrofagelor şi derivatelor lor de tip histiocitar (coniofage, siderofage, epitelioide, plasmodii) şi sînt capabile de sensibilizare şi de diferenţiere pironinofilă, plasmocitară şi mastocitară.

Structura biochimică a parenchimului pulmonar, inclusiv a interstiţiului, se caracterizează prin predominanţa masivă a fracţiunii *celulare* sau reprezintă 78% din masa parenchimală. 20% din parenchim este extracelular şi compus din trei componente conjunctive: *colagen, elastină* şi *proteoglicani.* Colagenul este cel mai abundent, el reprezentînd 60—70% din ţesutul conjunctiv parenchimatos, iar elastina reprezintă după estimări foarte aproximative 30—35% din acest ţesut. Proteoglicanii sînt proteine mari cu numeroase lanţuri laterale de structură glucidică complexă (glicozaminoglicani). Deşi proteoglicanii sînt slab re-

Scanned with OKEN Scanner

prezentați în masa conjunctivă parenchimală (sub 1%), ei au o puternică influență asupra stării fizice a celorlalte componente ale țesutului conjunctiv. În parenchimul plămînului adult s-au identificat 5 tipuri de proteoglicani: heparină și heparan-sulfat (38%), dermatan-sulfat (28%), condroitin-6-sulfat (20%), acid hialuronic (10%) și condroitin-4-sulfat (4%). Jumătate din masa celulară a parenchimului pulmonar este formată din celule de tip mezenchimal (fibroblaste, fibroblaste cu picături lipidice) situate în interstițiu.

În menținerea interstițiului alveolar normal intervin trei mecanisme majore: replicarea celulelor, sinteza și degradarea țesutului conjunctiv. Replicarea celulelor asigură sinteza elementelor acelulare ale interstițiului (colagen, elastină și glicozaminoglicani) precum și a enzimelor ce intervin în degradarea țesutului conjunctiv (colagenază, elastază ș.a.). La sinteza colagenului celulele mezenchimale au contribuția principală, cea a pneumocitelor și celulelor endoteliale este, comparativ, mai redusă, iar a macrofagelor nulă. Enzimele ce degradează țesutul conjunctiv sînt produse în primul rînd de macrofage și probabil și de alte celule (leucocite, pneumocite I și celule mezenchimale).

Prezența componentelor conjunctive în interstițiu este rezultatul unui echilibru stabil între sinteză și degradare. Aproximativ 25% din colagenul sintetizat de celulele pulmonare este distrus în 4 ore. Mecanismele de degradare sînt compensate nu numai prin sinteză continuă ci și prin antiproteaze din serul sanguin (α-1-antitripsină, α-2-macroglobulină) sau secretate de celulele pulmonare.

Sinteza și degradarea pulmonară a colagenului stă sub influența unui mare număr de factori pulmonari și extrapulmonari, aflați în interacțiuni numai în parte cunoscute. În afara celulelor parenchimale, factorii de mediere a reacțiilor inflamatorii și imune (polinucleare, limfocite, plasmocite, anticorpi și complement) pot, în anumite împrejurări, să afecteze sinteza și/sau proteoliza colagenului. Mai puțin explorat este rolul factorilor serici (α-1-antitripsină, α-2-macroglobulină), hormonilor și agenților ambientali fibrogeni în determinarea metabolismului colagenului.

Alterările substanței intercelulare a țesutului conjunctiv pot fi concepute ipotetic, drept rezultatul unei perturbări pe care mecanismele homeostatice nu reușesc să o compenseze.

Într-o primă variantă de compensare defectuoasă se revine la o stare stabilă dar la un nivel patologic (fibroză), iar progresiunea procesului devine posibilă prin repetarea intervenției factorilor perturbanți. Într-o a doua variantă sistemul de reglare încetează să funcționeze sau este depășit, ceea ce duce la progresiunea procesului patologic (Sandritter, Riede și Benecke, 1974). În favoarea mecanismelor ipotetice menționate pledează, între altele, faptul că s-a putut realiza o pneumopatie cronică fibrogenică imună la iepure prin administrări repetate de adjuvant Freund complet conținînd omogenat heterolog de plămîn (Eskenazy, 1972).

Fibroza (scleroza) este definită histopatologic prin creșterea numărului de fibre colagene pe unitatea de volum sau greutate a țesutului (organului) interesat. Determinarea concentrației colagenului se poate face și biochimic prin dozarea hidroxiprolinei, aminoacid caracteristic al colagenului din țesutul studiat. Patogenia fibrozei are drept mecanisme principale: creșterea numărului de celule cu rol în sinteza colagenului, creșterea ratei de producție a colagenului de către celulele formatoare

Scanned with OKEN Scanner

și reducerea degradării colagenului. La aceste mecanisme trebuie adăugată modificarea componentei necolagenice a masei parenchimatoase care poate afecta densitatea colagenului (Hance și col., 1976).

Morfopatologie. Secvența modificărilor lezionale caracterizînd evoluția fibrozelor difuze clasice (murale) este greu de reconstituit, datorită faptului că observațiile necroptice oferă numai aspecte finale, complexe și dominate de alterarea arhitecturii pulmonare, uneori „poluate" de modificări inflamatorii acute cu caracter de complicații (Gross, 1972). Pe de altă parte, biopsiile pulmonare procură eșantioane mici de țesut din zone pulmonare care pot fi histologic nereprezentative pentru tabloul lezional.

Macroscopic se înregistrează aspectul de plămîn mic, densificat sau dur cu pleură moderat îngroșată și suprafață neregulată, cirotică, prezentînd pe secțiune semne de fibroză extinsă, în parte mutilantă și transformare fibrochistică evocînd aspectul de fagure de miere.

Principalele trăsături histopatologice sînt, după Scadding și Hinson (1967): îngroșarea celulară a pereților alveolari cu tendință la fibroză și prezența de celule mononucleare mari, de origine probabilă alveolară, în lumen. În fazele precoce epiteliul alveolar prezintă hiperplazie, descuamare și necroză iar lumenul alveolar conține exsudat fibrinos sau proteinaceu, iar pe pereții alveolelor se formează membrane hialine. Infiltrația celulară a pereților alveolari conține limfocite, plasmocite, mononucleare, celule gigante și eozinofile, natura și proporția acestor celule variind de la un caz la altul. Fibroza interstițială este constant prezentă dar în grade variate, la început cu predominanță celulară (fibroblaști mari), iar mai tîrziu cu predominanța fibrelor de colagen. Patul capilar al septelor alveolare dispare progresiv, datorită progresiunii fibrozei (Gracey și col., 1968). În stadiile tardive fibroza devine anarhică, nesistematizată, alveolele se obliterează iar bronhiolele supraalveolare se dilată dînd naștere aspectului de „fagure de miere" sau „plămîn fibrochistic", alcătuit din spații aeriene epitelizate comunicînd cu bronhiole dilatate („plămîn polichistic", „emfizem bronhiolar"). Ca trăsături atipice se pot observa hemosideroză, arteriolită și edem alveolar. Leziuni de bronșiolită exsudativă cu tendință la organizare se pot asocia leziunilor alveolare realizînd tabloul bronșiolitei abliterante. În acest stadiu final există o importantă hiperplazie musculară alveolară, bronșică, vasculară, limfatică și pleurală, care a justificat denumirea, azi abandonată, de „hiperplazie musculară pulmonară" sau „ciroză musculară pulmonară".

După Liebow și Carrington (1969), stadiul strict inițial al fibrozei pulmonare murale este o pneumonie interstițială acută al cărei model poate fi găsit în leziunile observate necroptic în intoxicațiile cu vapori de mercur, în pneumoniile virale severe sau în accidentele severe ale oxigenoterapiei, iar experimental la cobaii expuși la CO_2 (15%). Procesul esențial constă în lezarea difuză a alveolelor cu respectarea membranei bazale. Drept rezultat se produce edem alveolar, alterarea pînă la necroză a celulelor epiteliale și formarea de membrane hialine pe peretele alveolelor și infiltrație celulară predominant mononucleară a interstițiului. Dacă injuria tisulară este intensă, prelungită sau repetată, trecerea în faza cronică este rapidă și caracterizată prin infiltrație celulară masivă și fibroză reticulinică și colagenă a interstițiului. Îngroșarea pereților spațiilor aeriene distale se mai poate realiza și prin mecanismul apoziției („acreției"), prin incorporarea exsudatului lipit de peretele alveolar în interstițiu și reepitelizare ulterioară.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7.4.

Clasificarea fibrozei interstiţiale difuze a plămînului*

Gradul	I.	Arhitectură pulmonară intactă, modificări murale (exclusiv)
	II.	Arhitectură pulmonară intactă; modificări mixte intraalveolare şi murale
	III.	Arhitectură pulmonară distorsionată prin dezvoltarea leziunilor intraalveolare şi murale. Bronhiile încă vizibile
	IV.	Arhitectură pulmonară puternic distorsionată prin dezvoltarea fibrozei
	V.	Arhitectura pulmonară dispărută: plămîn în „fagure de miere"

* după Livingstone şi col., 1964.

În legătură cu severitatea tabloului morfologic al FID clasice, Livingstone şi col. (1964) au propus o împărţire în 5 grade, utilizată şi în prezent (tabelul 7.4.), împărţire al cărei interes este în parte limitat de faptul că pe aceeaşi piesă necroptică se pot întîlni mai multe grade de alterare anatomică, leziunile cele mai avansate găsindu-se la bazele pulmonare şi că, operînd cu porţiuni mici de ţesut, biopsiile pulmonare pot conduce la încadrări eronate. În cercetările mai recente se tinde spre utilizarea tot mai largă a scorurilor lezionale şi a cuantificării datelor morfologice (Rosan, 1976; Carrington şi col., 1976).

FID se asociază cu o frecvenţă semnificativă cu carcinomul bronhopulmonar, proliferări atipice de celule cuboidale sau cilindrice, metaplazii epidermoide şi anomalii citoplasmice (modificări precanceroase?) în spaţiile aeriene terminale distale. Date asupra celorlalte varietăţi histologice de pneumonii cronice interstiţiale sînt prezentate la subcapitolul „FID de cauză necunoscută".

PATOGENIE

Fibroza interstiţială difuză a plămînilor se produce prin: a) incorporarea exsudatelor intraalveolare în interstiţiu; b) organizarea edemului interstiţial cronic; c) evoluţia fibrogenă a pneumonitelor interstiţiale, în special a celor criptogenice, şi d) efectul complex al prafului mineral sau organic asupra sistemului macrofagic şi/sau imunologic al plămînului (Spencer, 1980). Toate mecanismele de mai sus implică un dezechilibru în sinteza şi distrugerea colagenului, al cărui rezultat final este îngroşarea fibroasă a interstiţiului pulmonar.

Exsudatele fibrinoase intraalveolare, apărute după lezarea epiteliului alveolar de către agenţii infecţioşi sau toxici, se retractă şi sînt incorporate în interstiţiu, după care regenerarea celulară restabileşte continuitatea învelişului epitelial. Procesul de îngroşare prin „acreţie" a interstiţiului este analog incorporării unui trombus mural în intima unui vas de sînge. Ulterior, fibrina în care migrează şi proliferează fibroblaşti se transformă în ţesut de fibroză. Procese similare se pot produce în ductele alveolare şi în bronhiolele respiratorii (bronşiolită obliterantă). Fenomenul acreţiei respectă reţeaua de elastină şi nu duce la formarea de

Scanned with OKEN Scanner

capilare noi. Rezultatul final al progresiunii modificărilor descrise este plămînul „în fagure".

Edemul pulmonar cronic întreținut de hiperpresiunea hemodinamică din atriul stîng (stenoză mitrală, insuficiență a cordului stîng) induce formarea de reticulină și apoi de fibre de colagen în interstițiu, fără formarea de capilare noi („organizare avasculară").

În pneumoniile interstițiale cronice cauza principală a fibrozei pare a fi infiltrația celulară care predomină în compartimentul interstițial al peretelui alveolar și care evoluează spre fibrogeneză reticulinică și colagenă.

În pneumoconiozele minerale particulele de praf sînt înglobate de către macrofagele alveolare („celule cu praf"), care o parte trec în interstițiu și își depun încărcătura lor de praf într-un vas limfatic, o parte rămîn aderente de zonele lezate și denudate ale învelișului epitelial alveolar. În silicoză se produce frecvent distrugerea macrofagelor de către particulele fagocitate și refagocitarea lor de către alte macrofage. Dezintegrarea macrofagelor pune în libertate substanțe fibrogene care provoacă un intens răspuns fibroblastic. Pulberile inerte au efect fibrogen redus dar interstițiul este umplut și deformat de aglomerările de „celule cu praf". În sfîrșit, particulele foarte fine pot traversa epiteliul alveolar intact și exercită o acțiune fibrogenă directă.

În alveolitele alergice extrinseci sporii fungici sau particulele de proteine animale, acționînd ca antigeni, induc reacții de hipersensibilitate traduse prin reacții limfoplasmocitare bronhiolare, edem intraalveolar și septal, granuloame interstițiale, fibroză interstițială difuză și bronșiolită obliterantă.

Indiferent de natura mecanismului incriminat, progresiunea fibrozelor a fost corelată cu: persistența agentului citotoxic, vindecarea progresivă a leziunilor, reacțiile de tip „corp străin", epurarea deficitară a contaminanților ambientali normali de către plămînul structural distorsionat, dezvoltarea de anticorpi față de produșii inflamatori și factorii genetici.

Mecanismele imunopatologice, frecvent evocate în explicarea apariției și progresiunii fibrozelor pulmonare difuze, mai ales a celor criptogenice, sînt numai în parte validate de cercetările clinice și experimentale. Reacțiile autoimune oferă o explicație atrăgătoare pentru caracterul persistent și progresiv al unor fibroze, dar autoanticorpii sînt inconstant evidențiați în fibrozele difuze criptogenice fapt care a ridicat problema condiționării mixte, imunologice și genetice a fibrozelor progresive (Turner Warwick, 1980). Frecvența FID familiale este redusă, pînă în 1973 cunoscîndu-se circa 14 familii cuprinzînd 53 cazuri singure și 8 probabile. După Salliday și col. (1973) FID fibrozante reprezintă 3% din totalul FID criptogenice. Boala se transmite autosomal dominant. Alte fibroze pulmonare cu caracter familial s-au descris în neurofibromatoza Recklinghausen în scleroza tuberoasă și în miomatoza pulmonară.

SINDROMUL FID

Principalele elemente ale sindromului FID sînt dispneea de efort asociată cu modificări radiologice de tip interstițial și cu alterări ale funcției plămînului caracterizate prin rigiditate pulmonară și transfer deficitar

Scanned with OKEN Scanner

al gazelor respiratorii. Aceste elemente apar într-o grupare tipică în stadiile avansate ale procesului morbid, caracterizate prin predominanța fibrozei interstițiale și deteriorarea arhitecturii parenchimului pulmonar. Mai puțin cunoscute, stadiile precoce ale FID de diferite etiologii realizează o multitudine de variante ale sindromului tipic, fie prin absența sau caracterul frust al unora din elemente (de ex: anomaliile radiologice) fie prin îmbogățirea tabloului cu elemente noi (de ex: simptomatologie acută infecțioasă sau toxică inițială).

Tablou clinic. În majoritatea cazurilor dispneea debutează insidios și evoluează progresiv, devenind perceptibilă pentru bolnav prin limitarea capacității de efort fizic (dispnee de efort). Ritmul agravării dispneei este variabil, rapid în unele cazuri, cu sfîrșit letal în cîteva luni, lent progresiv în altele care pot supraviețui 10—15 ani sau mai mult. Există și cazuri la care se înregistrează intervale staționare prelungite (ex: unele sarcoidoze) sau chiar stabilizări definitive (de ex: tuberculoza miliară vindecată).

Dispneea reprezintă elementul cvasiconstant al tabloului clinic în sindromul FID. Ea se poate asocia, în funcție de specia etiologică a sindromului, cu raluri crepitante fine, raluri bronșice, cianoză, hipocratism digital ș.a.

Tablou radiologic. Deși „capricioase și expuse erorilor" (Felson, 1969), anomaliile radiologice evocatoare ale afectării interstițiului pulmonar pot fi clasificate în patru tipuri principale (Fraser și Paré, 1970): a) granulare (aspect de „sticlă mată" sau „nisip ud"); b) reticulare; c) nodulare, și d) reticulonodulare. Imaginea radiologică depinde de localizarea anatomică predominantă a procesului patologic și de stadiul evolutiv al afectării interstițiului. Leziunile peretelui alveolar se traduc de regulă prin imagini nodulare sau granulare, în timp ce leziunile perilobulare sau peribronhovasculare — prin imagini reticulare sau lineare și imagini în „fagure de miere".

Trebuie subliniat că numeroase procese interstițiale sînt lipsite de expresie radiologică, din cauză că modificările inițiale au dimensiuni infraradiologice și contur rău definit. Este posibil ca limita vizibilității radiologice să fie atinsă numai după ce spațiul aerian alveolar a fost considerabil îngustat de îngroșarea interstițiului (Felson, 1969). În acest sens pledează numeroase observații publicate în literatură, în care procesele interstițiale se traduc prin amputări semnificative ale funcției respiratorii în absența oricărei anomalii radiologice. Ca exemple, se poate cita frecvența ridicată (45%) a tulburărilor de difuziune și hipoxemiei de efort observate de Hazlett și col. (1974), la bolnavii tratați cel puțin doi ani cu difenilhidantoină, precum și persistența tulburărilor funcționale de tip interstițial, în mare parte din tuberculozele miliare vindecate cu clarificare radiologică prin chimioterapie specifică (Williams Jr. și col. 1973).

Imaginea *granulară* traduce creșterea densității spațiului interstițial, fără depășirea pragului dimensional al vizibilității umbrelor reticulare sau nodulare individualizate. Se admite că este vorba de o modificare corespunzînd unui stadiu precoce asimptomatic și rareori surprins al bolilor interstițiale. Imagini de acest gen se pot observa în miliarele postlimfografice, granulomatozele interstițiale (alveolite alergice), pneumoniile cu *Pneumocystis carinii*, pneumoniile interstițiale cronice descuamative ș.a.

Imaginea *nodulară* are drept prototip tuberculoza miliară pulmonară, a cărei origine hematogenă garantează topografia primară interstițială a

Scanned with OKEN Scanner

procesului. Nu este însă sigur că orice nodulație difuză are sediu interstițial, ex.: microlitiaza alveolară, boala lucrătorilor din silozuri ș.a. în care procesul patologic are punct de plecare alveolar sau bronșiolar.

Imaginea *reticulară* se prezintă ca o rețea de inele opace ce înconjură spații transparente. Convențional, reticulația este evaluată ca fină, medie sau grosolană, aceste gradații traducînd severitatea crescîndă a procesului patologic. Se constată astfel accentuarea progresivă a reticulației care, inițial fină, devine tot mai marcată, ajungînd în final la imaginea „în fagure", în fibrozele interstițiale criptogenice, histiocitoza X, plămînul reumatoid, azbestoză ș.a.

Imaginea *reticulonodulară* are drept substrat asocierea îngroșării reticulare a interstițiului cu constituirea de depozite nodulare patologice, deși uneori elementele nodulare sînt simulate de modificările lineare cu traseu paralel cu al razelor X.

Imaginile *reticulare* și *nodulare* pot fi observate în stare pură, dar în majoritatea bolilor interstițiale anomaliile radiologice au o arhitectură mixtă reticulonodulară, explicabilă în parte prin faptul că în incidența ortoroentgenogradă reticulația poate lua aspect nodular.

Tabloul anomaliilor radiologice interstițiale suferă deseori devieri semnificative față de aspectele tipice mai sus descrise, datorită acțiunii leziunilor secundare sau asociate (emfizemul obstructiv sau compensator, retracția cicatricială a interstițiului fibrozat). Se pot produce astfel conglomerări ale umbrelor interstițiale, ștergerea reticulonodulației și înlocuirea ei cu zone neregulate hipertransparente ș.a. În plus, procesele strict interstițiale sînt rare, de regulă neexistînd o predominanță a afectării interstițiului.

Tabloul funcțional. FID se caracterizează prin restricție ventilatorie, rigiditate pulmonară și reducerea difuziunii gazelor prin membrana alveolocapilară.

Restricția ventilatorie este rezultatul scăderii distensibilității plămînului, suprimării unor spații alveolare și, în parte, dispariției surfactantului. CV, VR și CPT sînt diminuate în fazele avansate ale bolii, nu însă și în cea inițială. VEMS este redus proporțional sau subproporțional față de CV datorită faptului că tracțiunea fibroasă tinde să dilate lumenul căilor aerifere. Drept rezultat raportul VEMS/CV este ridicat (>80%). $\dot{V}$Emax 50% (măsurat pe curba flux volum) este normal în stadiile nu foarte avansate. $\dot{V}$max nu este decît tardiv afectată. Raw se menține normală.

Mecanica pulmonară, precoce afectată datorită rigidității interstițiului și reducerii spațiului alveolar, se caracterizează prin diminuarea Cst, creșterea P$\dot{I}$max și scăderea coeficientului de retracție (P$\dot{I}$max/CPT). Cst măsurată în inspirație este mai redusă decît cea măsurată în expirație, fapt atribuit dispariției surfactantului, înlocuit de exsudate și produse patologice rezultate din degradarea celulelor. Raportul Cst/Cdin se menține normal.

Transferul gazelor prin membrana alveolocapilară (Tco) este constant redus, prin micșorarea suprafeței de schimb gazos, iar în cazurile foarte avansate și prin reducerea patului capilar pulmonar (Vc). Hipoxemia de efort pare a fi primul semn funcțional de boală, după care apar hipoxemia de repaus și diminuarea transferului gazos. Hipoxemia este inițial rezultatul inegalității raporturilor ventilație-perfuzie; ulterior se adaugă efectul tulburărilor de difuziune și șuntului dreapta-stînga. Hipoxemia se

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7.5.

Profilul funcţional al sindromului fibrozei interstiţiale difuze*

Parametrul	Stadiul		
	iniţial	avansat	foarte avansat
C.V. V.R. CPT	normale	scăzute	scăzute
VEMS VEMS/CV $\dot{V}$max	normal normal normală	scăzut normal sau crescut scăzut	scăzut scăzut scăzut
Raw $\dot{V}$Emax 50%	normală normal	normală normal sau scăzut	normală sau scăzută scăzut
Cst Pimax/CPT	scăzută (uneori normală) crescut	scăzută crescut	scăzută crescut
TL_{CO}	scăzut	scăzut	scăzut
PaO_2 efort repaus	scăzută normală	scăzută scăzută	scăzută scăzută

agravează, deseori considerabil, în efort datorită scurtării timpului de contact aer-sînge.

Hiperventilaţia de repaus, frecvent observată în FID este explicată prin stimularea căilor nervoase proprioceptive de către remanierile texturii pulmonare. În efort ventilaţia creşte excesiv, fapt care explică rolul proeminent al dispneei în tabloul clinic al FID.

În stadiile avansate ale bolii, anomaliilor trecute în revistă mai sus li se pot adăuga tulburări obstructive care uneori pot realiza tabloul funcţional al BPOC.

În tabelul 7.5. sînt redate schematic perturbările funcţiei pulmonare în FID şi modul în care ele se grupează în raport cu stadiul evolutiv al bolii.

VARIANTE ETIOLOGICE

FID DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ

Tipul clasic al FID criptogenice (idiopatice) (sinonime: fibroza interstiţială difuză idiopatică, sindrom Hamman-Rich, alveolită fibrozantă criptogenică, preumonie interstiţială cronică de tip comun sau nediferenţiat).

Scanned with OKEN Scanner

Descrisă inițial de Hamman și Rich (1935, 1944) drept o afecțiune cu evoluție „fulgerătoare" sau „acută", prezentînd semne de inflamație acută asociate manifestărilor respiratorii și evoluînd inexorabil spre deces în maximum 6 luni de la debutul clinic al bolii, tipul clasic al FID criptogenice are în majoritatea cazurilor un caracter cronic, cu o supraviețuire medie de 4—6 ani (Stack și col., 1972; Turner-Warwick, 1978).

„Sindromul Hamman-Rich" are drept trăsătură esențială evoluția de scurtă durată a bolii contrastînd cu tabloul dominant *cronic* al leziunilor pulmonare, în cadrul căruia pot fi uneori identificate și stigmate de inflamație acută (edem, fibrină, exsudat fibrinoleucocitar) interpretate ca aparținînd stadiului acut al fibrozei alveolare. Pentru aceste motive termenul de „sindrom Hamman-Rich cronic" a fost criticat ca neadecvat (Scadding, 1957; Liebow și Carrington, 1969). Pe de altă parte, însăși natura „acută" a sindromului a fost pusă la îndoială, subliniindu-se incompatibilitatea dintre caracterul esențialmente cronic al fibrozei alveolare și evoluția acută a bolii. După Gross (1962) această evoluție se datorește proceselor inflamatorii acute *supraadăugate* care complică unele fibroze pulmonare avansate, precipitînd sfîrșitul letal. În sprijinul acestei ipoteze, care face din fenomenele inflamatorii acute o condiție revelatoare a unui proces cronic, pledează faptul că în numeroase cazuri stadiul inițial al bolii poate fi surprins pe radiografii anterioare, efectuate în perioada asimptomatică a acesteia.

Debutul *clinic* al bolii este insidios și marcat de apariția dispneei de efort cu tendință la agravare progresivă. Tusea, inconstantă, este de regulă uscată sau slab productivă, cu puțină spută mucoidală, eventual striată cu sînge. Pierderea ponderală apare în stadiile avansate ale bolii. Ocazional se înregistrează febră și dureri toracice vagi. Hipocratismul digital observat la cel puțin 60—80% din cazuri este un semn precoce care poate preceda toate celelalte simptome sau semne.

La auscultație se înregistrează în majoritatea cazurilor (90% după Livingstone și col., 1964) crepitații fine, superficiale, în regiunile mediobazale ale ambilor plămîni, neînsoțite de „wheezing" expirator.

Cianoza poate lipsi la început sau apare numai la efort, dar în stadiile avansate ea devine permanentă însoțind anxietatea, emacierea, dispneea și tahicardia.

Hipertrofia ventriculară dreaptă și semne de decompensare cardiacă se pot întîlni în stadiile avansate ale bolii.

Pneumonia interstițială cronică descuamativă (sinonime: alveolită fibrozantă criptogenică de tip alveolar sau descuamativ).

Descrisă de Liebow, Steer și Billingsley (1965), pneumonia interstițială cronică descuamativă reunește următoarele trăsături caracteristice: a) proliferare și descuamare în masă a celulelor epiteliale alveolare care umplu lumenul alveolar. În masa celulară predomină pneumocitele de tip II conținînd granule PAS-pozitive, deseori de culoare brună, dar lipsite de fier; b) acumularea de mici foliculi limfoizi în periferia plămînului; c) absența de necroză, membrane hialine și exsudat fibrinos; d) îngroșare redusă (prin infiltrație celulară) a pereților alveolari; e) uniformitate monotonă a leziunilor histologice; f) imagine radiologică tipică dar nu specifică de opacifiere în „sticlă mată" a bazelor pulmonare, mai intensă în părțile periferice, și g) răspuns favorabil la corticoterapie, cu stabilizarea și uneori cu remiterea modificărilor radiologice.

Scanned with OKEN Scanner

Boala afectează vîrstele adulte, distribuindu-se egal la cele două sexe, dar a putut fi întîlnită și la copii (Schneider și col., 1967).

Debutul clinic poate fi insidios prin dispnee care se accentuează progresiv, dar și brusc prin semne de infecție respiratorie acută (Gaensler, Goff și Procuse, 1966). Tusea, de regulă neproductivă, pierderea ponderală, hipocratismul digital, cianoza de efort sau de repaus, absența de semne stetacustice sau ralurile crepitante perceptibile la baze completează, cu variații de la un bolnav la altul, tabloul clinic. Ocazional s-au observat hemoptizii, pneumotorax spontan și pleurezii bilaterale. Radiologic se pot întîlni și aspecte mai puțin tipice: nodulație punctiformă, extensie mai largă a opacităților, îngroșarea și estomparea desenului vascular la baze ș.a. În multe cazuri se observă, în timp, diminuarea volumului plămînilor.

Explorarea funcțională respiratorie arată modificări restrictive discrete, absența obstrucției căilor aeriene, transfer defectuos al gazelor respiratorii și hipoxemie.

Prognosticul bolii este relativ benign cu răspuns clinic de regulă favorabil la corticoterapie și stabilizare radioclinică de lungă durată. Există însă și cazuri care evoluează progresiv spre transformare fibrochistică, hiperplazie musculară și proliferare atipică a epiteliului.

Forme intermediare ale FID. Unele cazuri de FID prezintă caractere histopatologice mixte, de afectare murală și alveolară concomitentă. Asemenea cazuri, descrise de Gaensler și col. (1966) și de Scadding și Hinson (1967) realizează numai în parte trăsăturile pneumoniei descuamative de tip Liebow, dar în general confirmă „balansul" dintre celularizarea intensă și uniformă a spațiilor aeriene alveolare și afectarea mai redusă a interstițiului precum și semnificația prognostică mai favorabilă a predominanței intraalveolare a procesului.

Alte pneumonii cronice interstițiale. Pneumonia interstițială limfoidă (Carrington și Liebow, 1966; Liebow și Carrington, 1969, 1973) se caracterizează histologic prin infiltrație masivă a interstițiului alveolar și submucoasei bronșice cu foliculi limfoizi conținînd material hialin. Tabloul evocă limfoamele pulmonare de care FID se deosebesc prin caracterul strict pulmonar al procesului și prin structura infiltrației care conține limfocite mici (predominant), plasmocite și ocazional mononucleare și celule reticuloendoteliale mari. Spațiile aeriene distale pot fi reduse la simple fante datorită lărgirii interstițiului.

Radiologic se observă opacificări lineare și ramificate, mai dense la periferia plămînului și în lobii inferiori, unele evocînd liniile Kerley (infiltrație limfocitară septală și peribronșică), opacități floconoase concentrate perihilar, imagini „în fagure de miere".

Considerată drept rară, FID poate fi întîlnită la adulți și copii cu frecvență egală la cele două sexe. Simptomul dominant este dispneea, aproape întotdeauna însoțită de tuse și de prezența de raluri fine la baze. Cianoza și hipocratismul digital sînt frecvente. Evoluția este cronică iar răspunsul la corticoterapie pare a fi nul.

Pneumonia interstițială cu celule gigante (Liebow, 1975) și *pneumonia interstițială limfoplasmocitară* (Greenberg și col., 1973) sînt variante histologice de FID de cauză necunoscută încă insuficient studiate pe plan radioclinic și de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

În colagenoze FID este relativ frecvent observată cu particularităţi şi radioclinice şi morfologice variind de la o boală la alta. În lupusul eritematos sistemic, deşi determinările pleuropulmonare sînt frecvente (pleurezie, pericardită, imagini nodulo-infiltrative diseminate ş.a.), tabloul tipic al FID este mai rar întîlnit. Mai frecvente sînt FID asociate poliartritei cronice reumatoide şi mai ales sclerodermiei. Radioclinic şi histopatologic tabloul lor se suprapune în largă măsură cu cel al FID criptogenice autonome. În poliartrita cronică evolutivă procesul debutează printr-o pneumonie interstiţială nespecifică, cu infiltraţie celulară mononucleară care evoluează spre organizarea fibroasă a interstiţiului, avînd ca termen final plămînul „în fagure". Deseori, prezenţa nodulilor reumatoizi conferă tabloului lezional un caracter de specificitate neîntîlnit în fibrozele criptogenice autonome. În sclerodemie localizarea pulmonară întîlnită la 15—25% din cazuri prezintă trăsături similare cu ale sindromului Hamman-Rich. Caracteristică pentru fibroza sclerodermică este însă absenţa reacţiilor inflamatorii şi a proliferării fibroblastice, leziunea iniţială pulmonară fiind la fel ca cea cutană, dominată de edemul interstiţial. În dermatomiozită şi polimiozită, fibroza pulmonară difuză, lipsită de elemente specifice, se întîlneşte mai ales la cazurile care asociază leziunilor musculare manifestări cutane de tip sclerodermic sau articular. Fibroza difuză interstiţială poate fi întîlnită şi în sindromul Sjögren (keratoconjunctivită, stomatită uscată şi tumefacţia recurentă a glandei parotide).

Fibroze interstiţiale difuze au fost ocazional descrise şi în asociaţie cu o serie de afecţiuni de sistem sau de organ cu componentă imunologică sau autoimună demonstrată sau prezumabilă (vezi tabelul 7.2).

Dintre bolile granulomatoase de etiologie necunoscută, sarcoidoza şi histiocitoza X se asociază relativ frecvent cu FID.

Fibroza sarcoidozică succede invariabil leziunilor iniţiale (adenopatii bilaterale simetrice, nodulaţie miliară, reticulonodulaţie difuză, leziuni macronodulare ş.a.) a căror rezoluţie nu se realizează în 2 ani. Proporţia cazurilor care ajung la fibroză este evaluată la circa 20%. Radiologic se observă umbre liniare grosolane şi neregulate care radiază de la hil spre periferie, deseori asociate cu bule, bronşiectazii şi emfizem difuz. Tabloul clinic şi funcţional respirator este cel comun al fibrozelor interstiţiale difuze, iar tabloul histologic, evidenţiat pe biopsii, nu mai prezintă aspectele caracteristice (granulom epitelioid necazeificant) în stadiile avansate cînd leziunea se poate transforma într-o fibroză hialină oligo- sau acelulară.

Histiocitoza X (granulomul eozinofil, boala Letterer-Siwe, boala Hand-Schuller-Christian) se caracterizează prin leziuni pulmonare granulomatoase difuze, cu potenţial fibrozant asociate sau nu cu determinări osoase sau cu diabet insipid. Radiologic, modificările sînt difuze şi simetrice, mai dense în părţile superioare ale plămînilor, la început de tip miliar, apoi reticulonodulare şi în final cu aspect de „fagure de miere". Boala are un caracter staţionar prelungit dar, ocazional, se pot observa şi cazuri cu evoluţie progresivă spre insuficienţă respiratorie letală.

Scanned with OKEN Scanner

a. *Infecţii.* Pneumoniile de cauză *virală* sau *micoplasmică,* boli în marea lor majoritate spontan rezolutive, pot constitui în unele cazuri punctul de plecare al fibrozelor interstiţiale difuze. Drept mecanisme se incriminează fie lezarea directă pe cale inhalatorie a epiteliului alveolar, fie reacţiile de tip Arthus apărute la indivizi hiperimuni după vaccinări antivirale.

Dintre infecţiile bacteriene, *tuberculoza* (formele miliare pulmonare) poate da naştere la fibroze interstiţiale difuze cu caracter stabil, exprimate exclusiv prin alterarea indicatorilor funcţionali ai afectării interstiţiului pulmonar (tuberculoze miliare vindecate prin chimioterapie). În epoca pretuberculostatică s-au descris şi fibroze difuze cu caracter progresiv produse prin repetarea în timp a puseurilor de diseminare hematogenă.

b. Inhalarea de *vapori, fumuri* şi *gaze toxice* constituie o altă cauză a fibrozelor pulmonare difuze, deseori cu caracter profesional. Leziuni grave ale epiteliului alveolar au fost observate în intoxicaţiile accidentale cu vapori de *mercur.* Aceste leziuni evoluează foarte rapid spre fibroză parietoalveolară, dar deseori au sfîrşit letal prin edem pulmonar difuz. Leziuni asemănătoare se observă în intoxicaţiile accidentale cu fum de *cadmiu,* şi acestea de regulă mortale.

Fumul de *beriliu* determină de asemenea o pneumonită fibrozantă acută, insidioasă, cu membrane hialine în alveole, manifestată clinic şi radiologic la cîteva săptămîni sau luni de la expunere. Fibroza progresează numai dacă expunerea continuă. Forma *cronică* a baciliozei este mai frecventă şi mai gravă. Ea afectează plămînii, ganglionii, ficatul, splina, miocardul, pielea, muşchii şi pleura, leziunea caracteristică fiind un granulom necazeificant similar dar nu identic cu cel sarcoidotic, care evoluează spre fibroză difuză.

Oxigenul administrat în concentraţii mari, mai ales prin intermediul dispozitivelor de ventilaţie asistată, poate determina efecte toxice caracterizate prin edem, necroza pneumocitelor de tip I, infiltraţie celulară predominant limfocitară a interstiţiului şi formare de membrane hialine în alveole, leziuni care pot conduce, în circa două săptămîni de expunere, la fibroză interstiţială difuză. Lezarea endoteliului capilar este constantă şi intensă.

Inhalarea de *bioxid de azot, acid azotic, nitraţi* etc. în mediul industrial sau în silozuri de cereale (bi- şi tetraoxid de azot în „boala însilozatorilor") se poate solda cu manifestări acute, grave, de edem pulmonar toxic letal sau printr-un tablou particular cu evoluţie trifazică (edem pulmonar şi bronşiolită acută — rezoluţie clinică şi latenţă de 2—5 săptămîni — bronşiolită febrilă fibrozantă cu tablou radiologic pseudomiliar). Vindecarea se realizează cu schele de tip obstructiv şi bronşiectatic sau prin fibroză interstiţială difuză.

Alte noxe chimice inhalatorii fibrogene citate în literatură sînt fumul de clorură de zinc (fibroză interstiţială acută), spray-urile pentru păr (pneumonite granulomatoase cu sau fără fibroze reziduale).

c. Unele substanţe toxice *ingerate,* cum sînt *kerosenul* sau ierbicidul *paraquat* (derivat de amoniu cuaternar), determină intoxicaţii acute cu potenţial fibrogen marcat la nivelul plămînului.

Scanned with OKEN Scanner

d. Fibrozele pulmonare interstiţiale difuze *medicamentoase* constituie un capitol nou şi încă insuficient explorat al patologiei iatrogene. Un grup numeros de medicamente, printre care pot fi citate: Bleomicina, Busulfanul, Ciclofosfamida, Heroina, Hexametoniul, Hidantoina, Hidralazina, Mecamilamina, Melfalanul, Methotrexatul, Methisergidul, Nitrofurantoinul, sulfamidele, Izoniazida ş.a., determină, cu o frecvenţă variabilă de la un medicament la altul, dar de regulă după administrări prelungite, reacţii adverse care conţin o componentă mai mult sau mai puţin exprimată (deseori numai în planul parametrilor explorării funcţionale respiratorii) de fibroză interstiţială pulmonară difuză. Mecanismele patogenice invocate sînt lezarea directă a epiteliului alveolar şi/sau endoteliilor vasculare precum şi reacţiile autoimune (sindroame lupice înregistrate după administrarea de hidralazină, izoniazidă, difenilhidantoină, sulfamide ş.a.).

e. *Radiaţiile ionizante.* Expunerile la radiaţii ionizante, în special radioterapia cu energii înalte, pot determina iniţial edem alveolar şi lezări severe ale endoteliului capilar şi epiteliului alveolar cu formarea de membrane hialine urmate de edificarea unei pneumonite interstiţiale de iradiaţie care conduce la fibroză parietoalveolară sau focală densă. Leziunile nu apar constant şi sînt legate de doza de energie radiantă şi de reactivitatea individuală nespecifică şi specifică (procese autoimune).

f. *Pulberile anorganice* şi în special *cărbunele, azbestul, talcul* şi *siliciul* sînt cunoscute ca avînd un potenţial fibrogen marcat datorit acţiunii lor iritante cronice, asociată după unele opinii cu mecanisme autoimune, fapt sugerat de frecvenţa semnificativă a evidenţierii factorului reumatoid şi anticorpilor antinucleari.

g. *Pulberile organice. Alveolitele alergice* al căror stadiu cronic se caracterizează prin fibroză pulmonară difuză asociată cu fibroză focală au un mecanism imunologic complex, la care participă formarea de complexe imune, activarea complementului pe calea alternă, sensibilizarea limfocitelor T ş.a., în asociaţie cu inflamaţia provocată de natura de corp străin particulat al antigenului.

Praful industrial de *policlorură de vinil* produce la cei expuşi leziuni granulomatoase şi modificări pulmonare fibrotice cu răsunet funcţional respirator asociate cu leziuni vasculare periferice, cutane şi hepatice.

h. *Alte fibroze pulmonare difuze de cauză cunoscută* sînt datorite creşterii presiunii hemodinamice în atriul stîng (ex.: stenoza mitrală cu edem pulmonar cronic evoluînd spre organizare), şocului („plămînul de şoc"), uremiei ş.a.

DIAGNOSTIC

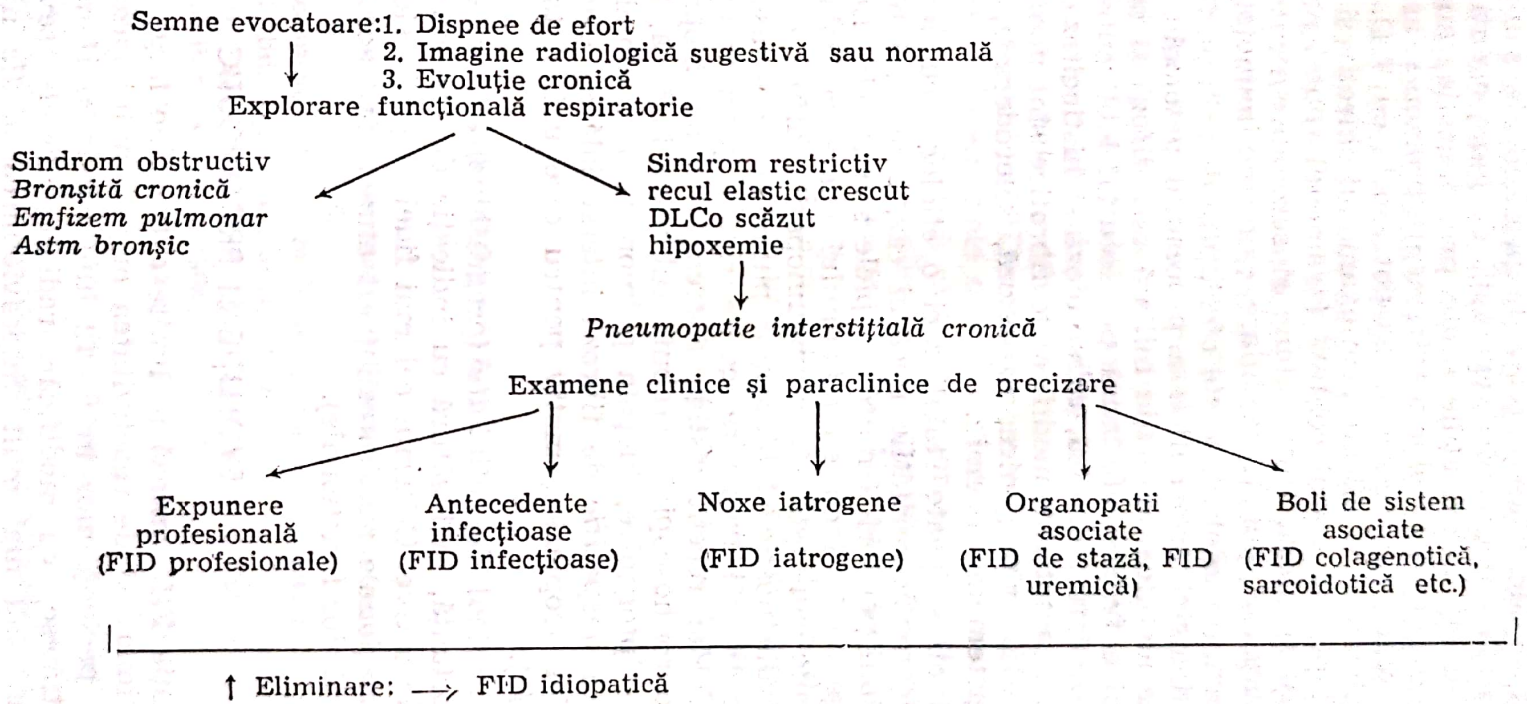
In practica de rutină diagnosticul de FID este sugerat de asocierea dispneei de efort cu caracter progresiv, cu modificări radiologice evocînd afectarea difuză a interstiţiului pulmonar. Explorarea funcţională pulmonară aduce precizări substanţiale stabilind natura restrictivă a procesului patologic şi, mai ales, evidenţiind perturbările caracteristice lezării interstiţiului pulmonar (rigiditate, transfer alveolocapilar deficitar, hipoxemie de efort etc.). Se conturează astfel diagnosticul de pneumopatie interstiţială ale cărui particularităţi le poate diferenţia studiul contextului clinic şi examenul histopatologic (biopsic).

Etapele procesului diagnostic al FID sînt redate schematic în tabelul 7.6.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7.6.

Diagnosticul fibrozelor interstiţiale difuze ale plămînului



Diagnosticul de FID criptogenică presupune eliminarea FID de cauză cunoscută şi a FID asociate bolilor de organ sau de sistem. Interogatoriul va trebui să identifice expunerile profesionale sau accidentale la praf uri minerale sau organice, emanaţii de gaze, agenţi infecţioşi (virusuri, bacterii, fungi), intoxicaţiile acute prin ingestie sau inhalaţie, administrarea cronică a diferitelor medicamente precum şi antecedentele relevînd bolile de organ sau sistem ce se pot asocia cu FID. Datele anamnestice sînt completate şi verificate prin examenul obiectiv şi prin examene paraclinice adaptate fiecărui context (examenul sputei pentru bacterii, bacili tuberculoşi şi fungi, teste cutane şi serologice pentru antigenii suspectaţi, hemoculturi, puncţii medulare, examene imunologice ş.a.).

Examenul radiologic poate oferi, prin distribuţia fibrozei, sugestii utile asupra etiologiei prezumtive a procesului patologic. În sarcoidoză şi în alveolitele alergice nodulaţia miliară este difuză şi uniformă, dar în stadiile cronice fibroza afectează preferenţial lobii superiori. De asemenea, fibroza nodulară silicotică, tuberculoza şi histiocitoza X favorizează lobii superiori. Dimpotrivă, modificările fibrotice sînt dominante în lobii inferiori în FID criptogenice, azbestoză, sclerodermie, artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic.

Dacă nu se poate stabili nici o etiologie cunoscută este indicat, în funcţie de particularităţile fiecărui caz, examenul biopsic pe fragmente de ganglioni periferici, mucoase, piele sau rinichi. La biopsie pulmonară se recurge dacă afectarea plămînului apare ca izolată, fără coafectarea altor organe sau ţesuturi. În pneumopatiile difuze de toate tipurile, randamentul diagnostic al biopsiilor pulmonare deschise (chirurgicale) şi al puncţiilor biopsii transtoracice se ridică, potrivit datelor literaturii, la 70—80%. Mai recent cîştigă aderenţi tehnica biopsiilor pulmonare pe cale fibrobronhoscopică. Trebuie subliniat însă că, în stadiile *avansate* ale FID criptogenice, biopsia pulmonară are numai rol de confirmare a tabloului *nespecific* de fibroză interstiţială şi, eventual, de excludere a etiologiei neoplazice, motiv pentru care unii autori nu o recomandă (Weg, 1978).

Diagnosticul de *activitate* (progresiune) a fibrozei prezintă o deosebită importanţă, în legătură cu indicaţia de tratament justificată numai la cazurile active. Criteriul cel mai fidel al progresiunii este furnizat de testele funcţionale respiratorii (vezi atunci cînd acestea indică accentuarea amputărilor funcţionale).

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia FID variază în limite extrem de largi în funcţie de natura cauzei primare şi de reactivitatea organismului gazdă. În FID *criptogenice* unii pacienţi mor în 6—12 luni (sindrom Hamman-Rich), în timp ce alţii trăiesc, cu modificări radiofuncţionale severe dar staţionare, 15—30 ani sau mai mult. Supravieţuirea *medie* nu depăşeşte însă la această categorie de bolnavi 5 ani (Stack şi col., 1972). În sarcoidoză circa 20% din pacienţi ajung în stadiul de fibroză dar numai la 5—10% procesul are caracter progresiv şi letal. Aceleaşi variaţii imprevizibile ale evoluţiei se înregistrează şi în pneumoconiozele minerale.

În cazuri relativ rare s-au descris rezoluţii spontane.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Fibroza reprezentînd o modificare cu caracter ireversibil, tratamentul se adresează exclusiv inflamației acute prefibrotice care poate fi suprimată prin corticoterapie.

Corticoterapia este considerată indicată la cazurile cu simptome respiratorii care diminuează capacitatea fizică sau care prezintă semne clinice, radiologice și mai ales funcționale de progresiune.

Tratamentul se începe cu doze mari de Prednison (60 mg sau mai mult pe zi sau doze echivalente din alte preparate) și se continuă cu aceeași doză pînă la ameliorarea radioclinică și funcțională (în medie 30 zile). Ulterior doza se reduce lent sub control funcțional periodic pînă la 15—30 mg. administrate zilnic sau o dată la două zile. După 6—12 luni de stabilitate a ameliorării se poate proceda la o nouă reducere lentă a dozei tatonîndu-se, prin control funcțional, posibilitatea sistării tratamentului. Dacă semnele de activitate reapar, se dublează doza de Prednison și se continuă tratamentul după normele de conduită indicate mai sus.

Rezultatele corticoterapiei în FID criptogenice nu sînt uniforme. După unele păreri pneumoniile interstițiale descuamative și cele de tip mural aflate în baza incipientă prefibrotică răspund favorabil la corticoterapie, în timp ce în stadiile avansate beneficiile sînt minimale sau tranzitorii. Nu există unitate de vederi nici asupra capacității corticoterapiei de a preveni dezvoltarea fibrozei extensive.

Literatura este săracă în date privind tratamentele alternative corticoterapiei. Ciclofosfamida s-a dovedit utilă în unele cazuri neinfluențate de doze mari de corticoizi (Brown și Turner Warwick, 1971). S-au raportat de asemenea rezultate favorabile, la aceeași categorie de pacienți, prin administrarea penicilaminei.

BIBLIOGRAFIE

1. Anastasatu C., *Alveolitele alergice extrinseci*, în „Pneumoftiziologia clinică", Ed. did. și ped., București, 1978.
2. Algeorge G., *Mecanisme imune în bolile pulmonare cronice*, în „Pneumoftiziologia clinică", Ed. did. și ped., București, 1978.
3. Carrington C. B., Liebow A. A., *Lymphocytic intertitial pneumonia (Abstract)*, Amer. J. Path. 48, 36, 2, 1966.
4. Cristea M., Galbenu P., Amzar E., *Sindrom Hamman-Rich*, Ftiziologia, 1966, 15, 81—88.
5. Duțu Șt., Teodorescu Exarcu, *Fiziologia și fiziopatologia respiratorie*, Ed. medicală, București, 1978.
6. Eskenazy Al., *Imunomorfologia și imunopatologia plămînului*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1972.
7. Felson B., *Disseminated Interstitial Disease of the Lung*, în „Frontiers of Pulmonary Radiology", Ed. by M. Simon, E. J. Potchen M. Le May; Grune-Stratton Ed., New York — London, 1969, 154—173.
8. Fishman A. P., *Pulmonary Diseases and Disorders*, McGraw-Hill Book Company, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

9. Fraser R. G., Paré J. A. P., *Diagnosis of Diseases of the Chest*, W. B. Saunders Company, Philadelphia—London—Toronto, 1970.
10. Gaensler E. A., Goff A. M. şi Prowse C. M., *Desquamative interstitial pneumonia*, New Engl. J. Med., 274, 113—128, 1966.
11. Gracey A., Douglas R., Divertie M. D. and Brown A. L. Jr., *Alveolar capillary membrane in idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. Electron microscopic study of 14 cases*, Amer. Rev. Resp. Dis., 98, 16—21, 1968.
12. Gross P., *The concept of the Hamman-Rich Syndrome, A. Critique*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 828—832.
13. Gross M., Esterly J. R., Earle R. H., *Pulmonary alterations in systemic lupus erythematosus*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1972, 105, 572.
14. Hamman L. and Rich A. R., *Acute diffuse interstitial fibrosis of the Lung*, Bull. Johns Hopkins Hosp., 74, 177—212, 1944.
15. Gance A. J., A. I. Horwitz, M. J. Cowan, N. A. Elson, J. F. Collins, R. S. Bienkowski, K. H. Bradley, S. McConnel-Breul, W. N. Wagner, R. G. Crystal, *Biochemical Approaches to the Investigation of Fibrotic Lung Disease*, Chest 69, 2, 1976, suppl. 257—261.
16. Hazlett D. R., Ward Jr. G. W., Madison D., *Pulmonary Function Loss in Diphenylhydantoin Therapy*, Chest, 1974, 66, 6, 660.
17. Heard B. E., *Pathology of Interstitial Lung Diseases with Particular Reference to Terminology. Classification and Trephine Lung Biopsy*, Chest 69, 2, 1976, Suppl. 252—253.
18. Liebow A. A., *Definition and classification of interstitial pneumonias in human patology*, în „Alveolar Interstitium of the Lung", Progress in Respiration Research 8, Hertzog-Karger Basel, 1975.
19. Liebow A. A., Carrington Ch. B., *The Interstitial Pneumonias*, in „Frontiers of Pulmonary Radiology", Ed. by M. Simon, E. J. Potchen, M. Le May, Grune and Stratton, N. York—London, 1969, 192—141.
20. Liebow A. A., Steer A. and Billingrley J. G., *Desquamative interstitial pneumoniae*, Amer. J. Med., 39, 369—404, 1965.
21. Livingstone J. L., Lewis J. G., Ried L. and Jefferson K. E., *Diffuse interstitial pulmonary fibrosis*, Quart. J. Med. 33, 71—103, 1964.
22. Rosan R. C., *A new Diagnostic System for Fibrosing Alveolitis (Interstitial Pneumonitis) Based on the Functional Anatomy of the Lung*, Chest., 69, 2, 1976 suppl. 253—256.
23. Sandritter W., G. Beneke, *Allgemeine Pathologie*, Schattauer Verl, Stuttgart—N. York, 1974.
24. Scadding I. G., Hinson K. F. W., *Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs)*, Thorax, 1967, 22, 291.
25. Scadding I. G., *Diffuse pulmonary alveolar fibrosis*, Thorax, 1974, 29, 71.
26. Stack B. H. R., Choo-Kang Y. F. J., Heard B. E., *The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis*, 1972, Thorax, 27, 535.
27. Turner-Warwick Margaret, *Immunology of the Lung*, Arnold, London, 1978.
28. Williams Jr. M., Yoo D. N., Kane C., *Pulmonary Function in miliary tuberculosis*, ARRD, 1973, 107, 858—860.
29. Weg I. G., *Chronic Noninfections Parenchimal Diseases*, în „Pumonary Medicine", Editor Guenter C. A. — Welch M. H., J. B. Lippincott Company Philadelphia—Toronto, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

8

ANOMALIILE ȘI MALFORMAȚIILE CONGENITALE BRONHOPULMONARE

Bronhopneumopatiile congenitale au constituit multă vreme o preocupare a anatomiștilor și teratologilor, care căutau, pe puținele cazuri descoperite la autopsie, să definească caracterele acestor afecțiuni. Din aceste motive, pînă nu demult, erau cunoscute doar marile malformații, adesea incompatibile cu viața, care pentru practician nu stîrneau decît un interes de curiozitate, deoarece erau rar întîlnite și nu ridicau probleme terapeutice. Utilizarea pe scară tot mai mare a examenului radiologic și bronhologic, ca și progresele realizate de embriologie și chirurgia de exereză, au demonstrat că numărul acestor afecțiuni este mult mai mare decît se credea, că multe dintre ele sînt compatibile cu o viață relativ normală și sînt bine tolerate pînă la vîrste înaintate. Așa cum scrie Breton, unele dintre aceste anomalii „se ascund așa de subtil în dosul normalului, încît este necesar un efort al cercetătorului pentru a le descoperi".

Numeroase probleme au rămas însă și astăzi incomplet elucidate. Între acestea trebuie enumerate: cauzele și mecanismul de producere a malformațiilor, criteriile de identificare, tratamentul unora dintre ele și prevenirea apariției lor. Trebuie de asemenea să amintim că în practică sîntem adesea nevoiți să deosebim o afecțiune congenitală de una cîștigată și că criteriile de care dispunem astăzi fac uneori dificilă sau imposibilă această diferențiere. De aceea, de multe ori sîntem nevoiți să trecem din domeniul certitudinilor în cel al ipotezelor, demonstrînd prin aceasta cît de puține lucruri cunoaștem în acest domeniu.

Toate acestea fac ca bronhopneumopatiile congenitale să constituie astăzi un capitol de mare actualitate și de un deosebit interes practic.

Malformațiile la om și animal, în forma lor monstruoasă, au fost cunoscute din cele mai vechi timpuri, însă interpretarea apariției acestora era eronată. Ambroise Paré în secolul al XVI-lea și mai tîrziu Buffon, Geoffroy Saint-Hilaire și alții au dat primele explicații stiințifice ale teratologiei, iar embriologia a descifrat etapele dezvoltării normale a organismului și a înregistrat cauzele și mecanismele de apariție a tulburărilor de dezvoltare. Apoi, așa cum era și firesc, a urmat epoca experimentală care a căutat să provoace și să reproducă teratogeneza, suprimînd

Scanned with OKEN Scanner

prin iradiere sau micro-chirurgie unii burjoni, iar mai tîrziu observînd dezordinile pe care această eliminare le provoacă. Este epoca intervenției active a cercetătorului în cunoașterea fenomenelor organice intime, epoca de explicații patogenice riguros științifice.

În ultimii 30 ani, înmulțirea mijloacelor de investigație clinică, biologică, radiologică și funcțională, precum și interpretarea fiziopatologică a fenomenelor ereditare și imunobiologice au sporit posibilitățile de înțelegere și descriere a acestor anomalii, care sînt astăzi relativ bine conturate.

Cadrul bronhopneumopatiilor congenitale s-a lărgit considerabil de-a lungul timpului. Multă vreme au fost cunoscute doar marile malformații, monstruozitățile, care erau de cele mai multe ori incompatibile cu viața. Înmulțirea și perfecționarea metodelor de investigație au demonstrat însă că numărul anomaliilor este mult mai mare decît se bănuia și că uneori nu există o limită precisă de demarcație între normal și patologic și adesea chiar între diferitele grade de anomalii. S-a constatat astfel că modalitățile de diviziune bronhică sînt deosebit de variate și că aceste variațiuni, care fac trecerea de la normal la patologic, fac în același timp imposibilă delimitarea normalului.

Între aceste două extreme (monstruozitățile și variațiunile de diviziune bronhică), există numeroase alte malformații care de-a lungul timpului nu erau cunoscute sau erau confundate cu alte maladii și care interesează fie sistemul bronhic, fie atît bronhiile cît și parenchimul pulmonar, provocînd modificări de talie și structură morfologică, uneori deosebit de importante.

De asemenea, unele afecțiuni considerate multă vreme congenitale (chisturile aeriene, bronșiectaziile, emfizemul bulos gigant), pot fi cîștigate, ca o consecință a altor afecțiuni apărute în cursul vieții, iar criteriile de care dispunem astăzi nu sînt suficiente pentru a face cu ușurință această diferențiere. Ele au fost încadrate de aceea în categoria malformațiilor discutabil congenitale.

Frecvența acestor variate anomalii este practic imposibil de stabilit, deoarece ele nu au totdeauna o simptomatologie clinică sau o traducere radiologică, iar majoritatea dintre ele sînt compatibile cu o viață și activitate normală. Încercările de apreciere a frecvenței malformațiilor au fost făcute de Potter (15,4%), Wallgren (13,8%), Mac Intosh (7,5%), Lamy (5,5%) și Holinger (0,25%), iar la noi de Trifan (2,5%) și Pascu (3,0%), dar cifrele publicate sînt disparate, foarte contradictorii și se referă la malformațiile tuturor organelor. Pentru o apreciere relativ corectă a frecvenței anomaliilor și malformațiilor aparatului respirator, ar fi necesare investigații radiologice, bronhologice și angiopneumografice la un lot mare și omogen de indivizi neselecționați. Aceasta însă este practic imposibil de realizat.

Analiza datelor statistice din toate țările lumii scoate însă în evidență faptul deosebit de important că în structura mortalității și morbidității, malformațiile congenitale ocupă în ultimii 10 ani un loc din ce în ce mai important, iar în țările dezvoltate ele figurează printre primele 10 cauze și uneori pe locul 5—6. Același fenomen se observă și în România unde malformațiile congenitale reprezentau a 13-a cauză de deces între 1962—1964, ca după numai 8 ani (1972) să treacă de pe locul 13 pe locul 9.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul se pare că este general şi bine scos în evidenţă de ancheta OMS din 1961—1964 făcută în 16 ţări din lume, care a prins în studiu 421 781 naşteri. Şi dacă reţinem numai cifrele referitoare la ţările europene prinse în acest studiu constatăm că: malformaţiile congenitale printre născuţii vii au fost de 16,2‰ în Cehoslovacia, 12,2‰ în Spania şi 15,3‰ în Jugoslavia, iar printre născuţii morţi 132,7‰ în Cehoslovacia, 70,6‰ în Spania şi 104,2‰ în Jugoslavia.

Aceste date cuprind desigur un oarecare procent de inexactitate, deoarece ele se referă fie la malformaţiile incompatibile cu viaţa, fie la anomaliile vizibile şi uşor diagnosticabile. Or, anomaliile aparatului respirator sînt în marea lor majoritate fără o simptomatologie evidentă pînă la vîrste înaintate şi uneori dificil de diagnosticat. Din acest motiv datele referitoare la malformaţiile aparatului respirator lipsesc din toate statisticile publicate, cu toate că numărul acestora este mult mai mare decît al altor organe.

Cauzele care provoacă bronhopneumopatiile congenitale sînt incomplet elucidate. Astăzi toată lumea este de acord că rolul eredităţii în apariţia malformaţiilor pulmonare este minor şi că marea majoritate a tulburărilor de dezvoltare sînt rezultatul acţiunii factorilor externi asupra embrionului sau foetusului în timpul vieţii intrauterine, care determină o tulburare a organogenezei. Dintre factorii incriminaţi fac parte: unele substanţe chimice şi medicamente, afecţiunile virale, iradiaţiile ionizante, diabetul, hiper- şi hipovitaminoza A, alimentaţia etc. După cît se pare, procesul este mult mai complicat şi încă nu putem aprecia măsura în care factorii enumeraţi intervin în apariţia malformaţiilor.

Ceea ce se ştie astăzi cu certitudine este faptul că aceşti agenţi cauzali nu provoacă un anumit tip de malformaţie şi că aceasta depinde numai de momentul în care ei intervin şi perturbă metabolismul embrionar sau foetal. Dacă agenţii cauzali acţionează în primele luni de sarcină, cînd organogeneza nu este terminată, ei determină oprirea sau tulburarea dezvoltării unui organ sau a unei funcţii şi devin cauză de malformaţie. Contează însă în desfăşurarea acestui proces nu numai perioada în care acţionează agentul teratogen (embrionară sau foetală), ci şi momentul exact în care ei intervin, deoarece organele şi ţesuturile manifestă o sensibilitate variată, după cum se află în plin proces de dezvoltare rapidă sau într-un stadiu de repaus. Este ceea ce Bickenbach a numit „orarul embrionar", iar Ingalls „calendarul potenţialului malformativ".

Aceasta înseamnă că profilaxia apariţiei malformaţiilor este posibilă şi ea presupune: regim de viaţă adecvat, eliminarea deficienţelor alimentare şi a carenţelor vitaminice, suprimarea sau utilizarea de strictă necesitate a examinărilor radiologice în primele 2—3 luni de sarcină, utilizarea raţională a medicamentelor şi evitarea celor cu potenţial sigur teratogen, evitarea substanţelor chimice care pot provoca anomalii şi permisiunea de întrerupere a sarcinii pentru femeile diabetice sau care au contractat o viroză în primul trimestru de sarcină.

Clasificări numeroase au fost propuse de-a lungul timpului: Jordan 1939, Gruenfeld 1941, Toro 1944, Foster-Carter 1946, Purriel 1946, Claverie 1947, Potter 1953, Boyden 1955, Breton 1957, Monaldi 1959, Delarue 1959, Lesobre 1964, Paquelin 1967, care corespundeau de fapt cunoştinţelor din etapa respectivă.

Scanned with OKEN Scanner

Ţinînd seama de consideraţiile făcute la delimitarea cadrului bronhopneumopatiilor congenitale, de criteriile patogenice ca şi de necesităţi didactice, am grupat afecţiunile studiate astfel:

I. *Variaţii şi anomalii scizurale şi bronhice*

1. Scizurile şi variaţiile scizurale.
2. Bronhiile şi variaţiile de diviziune bronhică.
3. Bronhia traheală.
4. Plămînul în oglindă.
5. Stenozele bronhice congenitale.
6. Dilataţia congenitală a traheei şi bronhiilor mari.

II. *Malformaţii bronho-pulmonare sigur congenitale*

1. Agenezia şi aplazia.
2. Hipoplazia pulmonară.
3. Sechestraţia pulmonară.

III. *Malformaţii bronho-pulmonare discutabil congenitale*

1. Emfizemul bulos gigant.
2. Hamartocondromul.
3. Chisturile aeriene.

Această categorisire corespunde unei diferenţieri fireşti a modificărilor întîlnite în practică: de la variaţiunile care fac trecerea dintre normal şi patologic, la anomalii şi malformaţii. În aceeaşi măsură ea răspunde unei nevoi practice de sinteză, care să permită înţelegerea lucrurilor în ansamblul lor şi orientarea gîndirii medicale.

I. VARIAŢII ŞI ANOMALII SCIZURALE ŞI BRONHICE

SCIZURILE ŞI VARIAŢIILE SCIZURALE

Scizurile sînt şanţuri pe suprafaţa plămînului, mai mult sau mai puţin profunde, care ating adesea regiunea hilului şi constituie veritabile planuri al căror număr, întindere şi orientare sînt diferite de la un subiect la altul. Ele au o deschidere periferică numită de d'Hour „perimetru scizural" şi un fund, unde foiţele pleurale se răsfrîng şi căptuşesc parenchimul pulmonar.

Această definiţie, care poate nu este ideală, subliniază unul din caracterele esenţiale ale scizurilor — variabilitatea. Aceste variaţiuni ale scizuraţiei, considerată de noi normală, fac trecerea spre anomalii şi reprezintă pentru Breton o „persistenţă a planului arhitectural primitiv". Ele sînt rezultatul unui proces evolutiv sau involutiv, în care intervin singuri sau asociaţi factori embriologici (precocitatea de dezvoltare a unui burjon bronhic), factori mecanici (dezvoltarea importantă a cordului în perioada embrionară, trecerea de la viaţa intrauterină la cea aeriană, modul de locomoţie propriu omului) şi factori fiziologici (apariţia funcţiei respiratorii la naştere şi modificările acesteia în etapele următoare de dezvoltare).

Scanned with OKEN Scanner

Topografia și caracterele marii și micii scizuri din dreapta, precum și a marii scizuri din stînga sînt bine cunoscute de toată lumea (fig. 8.1). Această schemă clasică de scizurație pulmonară nu este însă totdeauna întîlnită. Adeseori, deși scizurile există așa cum au fost descrise, ele sînt incomplete, datorită unei fuziuni mai mult sau mai puțin întinse a celor doi lobi vecini (tabelul 8.1). În această situație masa de parenchim pulmonar este numai în aparență nedivizată, pentru că în realitate totdeauna s-a găsit un plan de clivaj asemănător celui dintre segmente, care separă zonele pulmonare acolate. Această situație întărește afirmația lui Latarjet că „existența scizurilor nu este unica bază de diviziune a plămînilor în lobi distincți". Ca atare este bine să înlocuim noțiunea de „diviziune scizurală" a lobilor pulmonari cu aceea de „teritoriu de ventilație", în care elementul esențial devine bronhia lobară.

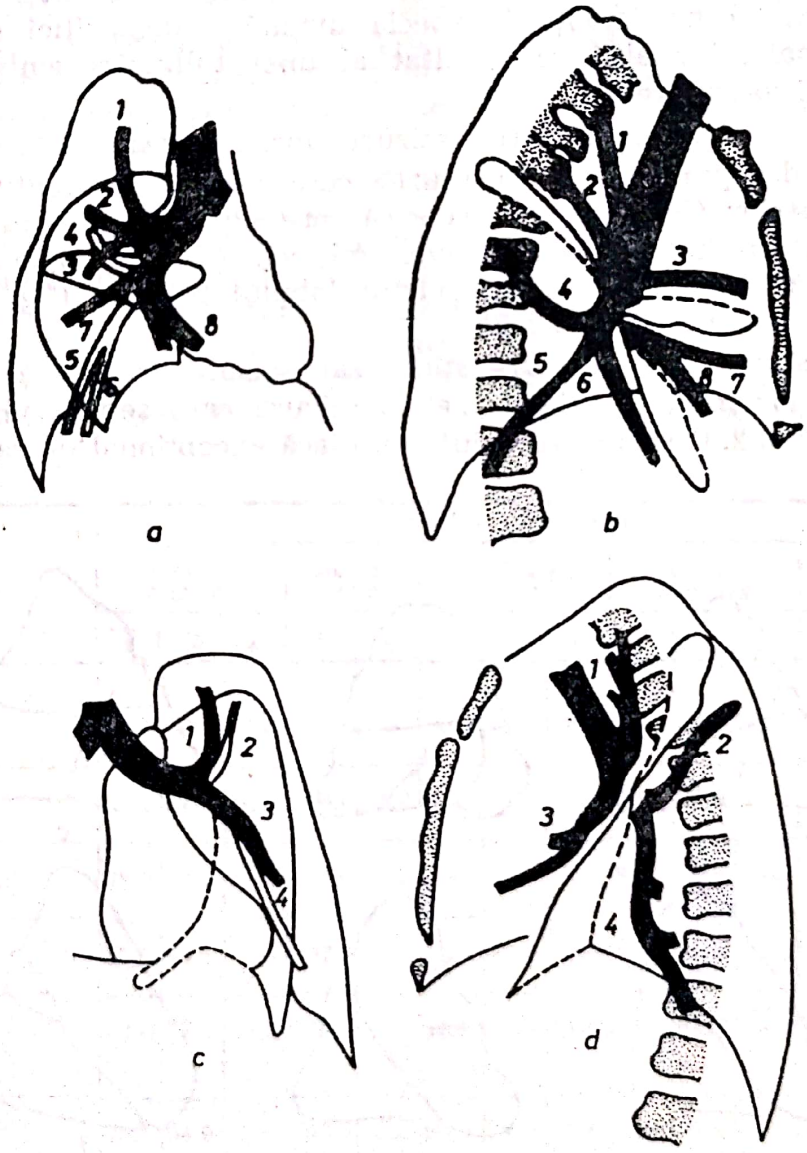


Fig. 8.1. Distribuția bronhiilor și scizurilor interlobare (după Bianco și Capurro).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8.1.

Scizura	I Scizuri complete	II Scizuri incomplete	III Fuziune limitată
Marea scizură dr.	75%	15%	10%
Marea scizură dr.	50%	10%	40%
Scizura stg.	65%	25%	10%

Teritoriul său de ventilație poate să fie astfel separat de cel vecin printr-o scizură completă sau incompletă. Unitatea anatomică a lobului nu este afectată.

B. ANOMALIILE SCIZURALE

a) *Absența scizurilor* în forma lor completă este excepțional de rară. Cîteva asemenea observații au fost publicate de către Holinger și Lucien, iar la noi de Dichter.

b) *Scizurile supranumerare* sînt însă relativ frecvente. Unii autori le consideră ca persistența la specia umană a dispoziției existente la unele animale, iar alții ca rezultat al unei tulburări embrionare sau malformații vasculare.

Au fost descrise următoarele scizuri supranumerare:

— În dreapta: o scizură scurtă care separă segmentul apical al lobului superior (fig. 8.2. a), o scizură care separă segmentul antero-intern de cel postero-extern al lobului mijlociu (fig. 8.2. b), o scizură orizontală posterioară care separă vîrful lobului inferior (fig. 8.2. c) și o scizură infracardiacă (fig. 8.2. d);

— În stînga: mica scizură stîngă sau scizura orizontală care separă lobul superior în două (fig. 8.2. e), o scizură care separă vîrful lobului inferior (fig. 8.2. f) și o scizură infracardiacă excepțional de rară.

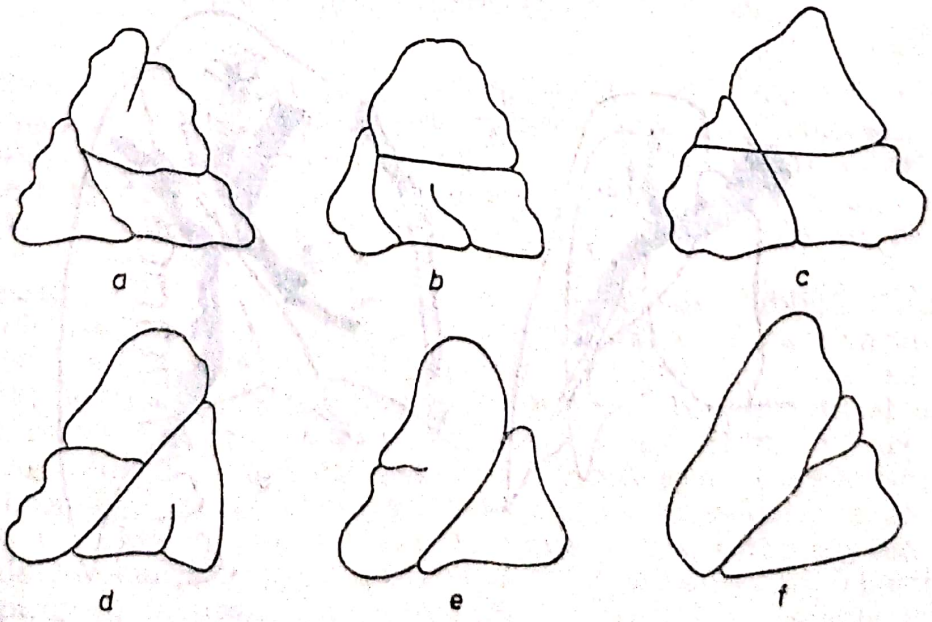


Fig. 8.2. Scizuri supranumerare.

Scanned with OKEN Scanner

C. FALSE SCIZURI SUPRANUMERARE

Acestea nu sînt în realitate veritabile scizuri, ci şanţuri artificial tăiate pe suprafaţa plămînului, de către vena azygos sau subclaviculară, care în asemenea situaţii au un traiect anormal:

— *Scizura azygos* în cele trei variante descrise de Stibbe (tipul A, B şi C) se observă în aproximativ 0,3% din cazuri.

— *Scizura subclaviculară* observată o singură dată de Monod.

BRONHIILE ŞI VARIAŢIILE DE DIVIZIUNE BRONŞICĂ

În constituţia plămînului bronhiile reprezintă scheletul elastic, „eşafodajul ramificat", în jurul căruia stă ţesutul pulmonar propriu-zis pe care îl susţine şi în acelaşi timp sistemul canalicular de transport al aerului spre alveole, sistem care are un rol deosebit de însemnat în îndeplinirea funcţiei respiratorii. Această dublă funcţie, anatomică şi fiziologică, conferă sistemului bronhic o individualitate evidentă şi suferinţe proprii cu repercusiuni asupra întregii patologii pulmonare. De aceea, cunoaşterea modalităţilor de diviziune bronhică prezintă un deosebit interes practic, care permite pneumologului să înţeleagă diversele aspecte clinice întîlnite.

Pentru aprecierea modalităţilor de diviziune bronhică s-au utilizat următoarele metode: metoda disecţiei pe plămîni proaspeţi sau fixaţi; metoda coroziunii, prin injectarea unor plămîni proaspeţi cu mase plastice pe bază de nitroceluloză; metoda bronhoscopică şi metoda bronhografică care este superioară tuturor celorlalte, deoarece permite obţinerea de documente ce pot fi ulterior cercetate.

Toate lucrările publicate asupra acestei probleme scot în evidenţă faptul că modalităţile de diviziune bronhică sînt foarte variate (tabelul 8.2).

TABELUL 8.2.

Autorul	Număr ramificaţii													
	Lobară sup. dr.			Lobară medie		Lobară inf. dr.			Lobară sup. stg.			Lobară inf. stg.		
	2	③	4	②	3	4	⑤	6	②	3	4	3	④	5
Arnaud G., Ioannou J.	23,5	62,5	14,0	—	—	50,0	43,5	6,5	61,0	31,7	7,3	29,0	66,6	4,4
Boyden E.	38,0	46,0	16,0	98,0	2,0	—	—	—	73,0	27,0	—	—	—	—
Corondan C.	38,0	62,0	—	95,0	5,0	—	—	—	85,0	15,5	—	—	—	—
Kassay I.	25,0	65,8	8,0	97,0	3,0	2,4	57,0	40,6	88,2	10,6	1,2	—	—	75,8
Lemoine J., Gagnon A.	13,0	77,5	9,5	100,0	—	15,0	73,1	11,9	55,4	44,6	—	23,1	71,0	5,9
Cucu P.	28,1	64,9	7,0	99,7	0,3	35,0	57,9	7,1	74,4	25,6	—	20,1	73,3	6,6

○ Tipul de ramificaţie cel mai frecvent

Scanned with OKEN Scanner

Evaluînd frecvența diferitelor moduri de diviziune bronhică se obțin învățăminte deosebit de utile. Între acestea, cea mai importantă noțiune ni se pare a fi cea enunțată de Foster-Carter și Boyden, după care nu există bronhii supranumerare, ci numai bronhii deplasate de la locul lor considerat clasic. Acest fapt, de o deosebită importanță, limitează numărul de anomalii descris cîndva în literatură și le încadrează, așa cum este și normal, în rîndul variațiilor.

Dacă modalitățile de diviziune și distribuție bronhică sînt atît de variate, se pune întrebarea: care dintre ele intră în cadrul normalului și care este limita care îl separă de anormal? La prima impresie am fi tentați să etichetăm ca normal modul de diviziune cel mai frecvent pentru fiecare bronhie în parte. Aceasta ar însemna, însă, să se încadreze în rîndul anomaliilor unele variante anatomice care nu au nimic comun cu ele și care nu sînt în realitate decît diferențe minime de poziție sau variante de ramificație. Ca și alți autori, credem preferabil a se rezerva termenul de anomalie aspectelor foarte diferite de cel anatomic tipic și care pot ridica probleme particulare de diagnostic.

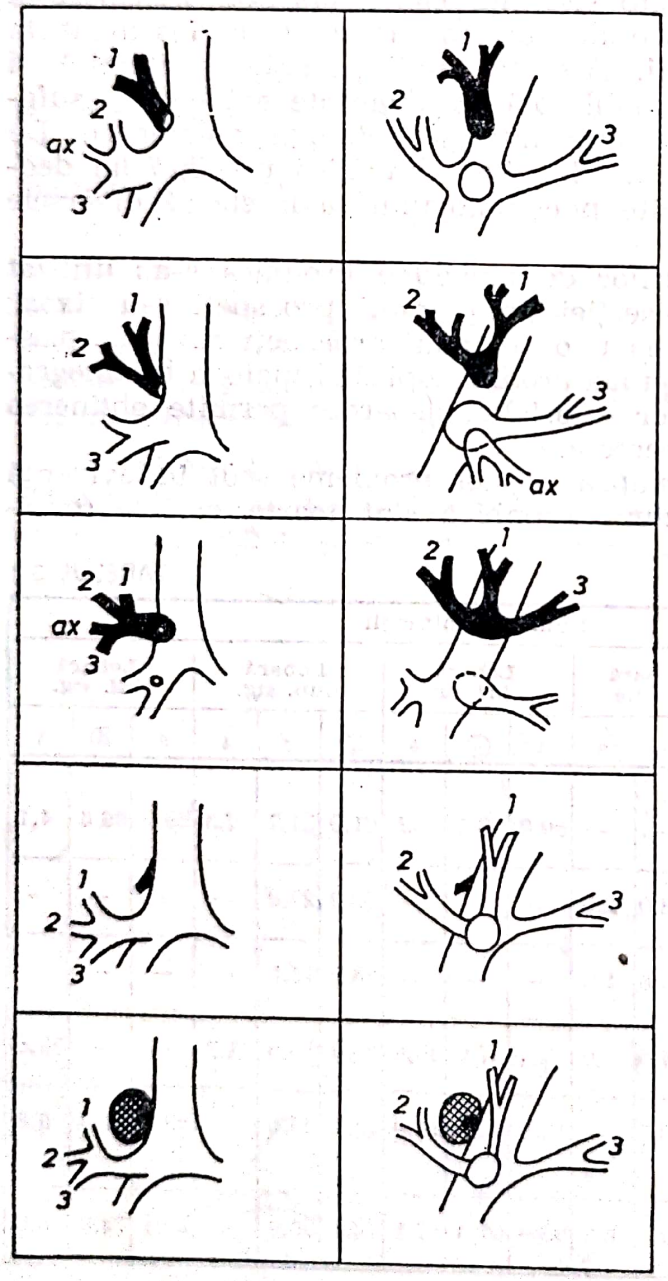


Fig. 8.3. Bronhia traheală.

BRONHIA TRAHEALĂ

Se înțelege prin bronhie traheală orice ramură bronhică care-și are originea pe fața laterală dreaptă a traheei, în mod cu totul excepțional pe cea stîngă, deasupra bifurcației, ramură ce ventilează obișnuit o parte din teritoriul lobului superior.

Această anomalie nu are o simptomatologie proprie și nici o traducere radiologică caracteristică. Simptomatologia pe care o prezintă bolnavul este totdeauna dată de afecțiunile asociate care îl determină să se adreseze medicului.

De aceea diagnosticul se face în majoritatea cazurilor după 20 ani și uneori la vîrste foarte înaintate.

Lungimea bronhiei traheale variază între 0,6 și 3,5 cm, după care, atunci cînd ventilează o zonă de

Scanned with OKEN Scanner

parenchim, ea se divide în două sau trei ramuri. Calibrul variază de asemenea între 0,3 și 1 cm, uneori îngustîndu-se treptat pînă la aspectul filiform.

Examenul radiologic nu ne furnizează obișnuit nici un fel de informație, deoarece anomalia nu determină nici o imagine care să sugereze existența ei.

Examenul bronhoscopic și bronhografic sînt indispensabile.

Bronhia traheală poate fi determinată de (fig. 8.3):

— transpoziția ramului apical al lobarei superioare drepte;
— transpoziția ramului apical și dorsal superior;
— deplasarea în întregime a lobarei superioare drepte;
— ram bronhic de cîțiva cm care se termină în fund de sac;
— ram bronhic care comunică cu un lob traheal accesoriu.

Toți autorii sînt astăzi de acord că bronhia traheală rezultă dintr-un mugure bronhic embrionar care se naște de pe peretele lateral al traheei și care, continuîndu-și evoluția, dă naștere unei bronhii sau, oprindu-se din evoluție, ia aspectul de fund de sac sau ram ce se termină într-un teritoriu rudimentar chistico-bronșiectatic.

Dacă în această privință există o unanimitate de păreri, nu același lucru se întîmplă atunci cînd este vorba despre cauzele și mecanismul de constituire a acestei anomalii. Astfel, în timp ce pentru unii factorii ereditari și familiali joacă un rol preponderent, pentru alții tulburarea rezultă din intervenția unor agenți externi asupra embrionului.

Pentru cei mai mulți însă, bronhia traheală reprezintă o întoarcere pe scara filogenetică. Această teorie se bazează pe faptul că la unele animale (bou, porc și oaie) se observă constant prezența unei bronhii traheale în dreapta. În sprijinul acestei păreri vine și constatarea lui Bremer care, examinînd 80 embrioni umani de 4—5 săptămîni, găsește într-un procent de 5% a cazurilor prezența unor muguri traheobronhici anormali, care apoi se resorb.

Majoritatea autorilor consideră că bronhiile traheale sînt bronhii deplasate și numai excepțional de rar supranumerare.

PLĂMÎNUL ÎN OGLINDĂ

Plămînul în oglindă, descris de Halasz în 1956, se caracterizează prin distribuția simetrică a celor două arbore bronhice și o dublă anomalie vasculară, arterială și venoasă.

Lesobre și Oury descriu două tipuri de plămîn în oglindă: tipul drept, rar întîlnit, se caracterizează prin existența unei bronhii lobare mijlocii în stînga, iar tipul stîng, descris obișnuit în literatură, prin absența lobului mijlociu în dreapta.

Plămînul în oglindă își trădează existența prin simptome funcționale respiratorii: tuse, dispnee și cianoză, consecințe ale shuntului arteriovenos.

Radiologic se pun în evidență opacități neomogene, reticulate sau în iatagan situate în cîmpul pulmonar mijlociu, la bază sau în unghiul cardio-frenic, hemitoracele drept apărînd mai mic printr-o dextropoziție a inimii.

Pentru precizarea diagnosticului, bronhografia și angiopneumografia sînt obligatorii. Interpretarea bronhogramelor este însă dificilă pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru că în practică rareori găsim imagini perfecte „în oglindă". Lectura acestor bronhograme scoate însă în evidență două elemente foarte importante: absența unei bronhii lobare în dreapta și unele dezordini de distribuție bronhică în cei doi lobi existenți. Or, dacă o bronhie lobară lipsește în întregime chiar de la originea ei, noi socotim, la fel ca și Brocard, că această situație se încadrează mai bine în rîndul agenezii-lor. Ca atare simetria „în oglindă" este rezultatul unei agenezii lobare, idee întărită de cel de-al doilea element (dezordinile de distribuție bronhică) care demonstrează că simetria nu este niciodată perfectă. De fapt, „plămînul în oglindă" în sensul strict al cuvîntului nu există.

STENOZELE BRONȘICE CONGENITALE

Stenozele congenitale ale traheei și bronhiile sînt rar întîlnite. Simptomatologia lor clinică este identică și se traduce prin dispnee și cianoză, care apar chiar de la naștere și se accentuează la efort.

Din punct de vedere anatomic au fost descrise două tipuri de stenoze: intrinseci și extrinseci.

a) *Stenozele intrinseci* sînt determinate de un simplu diafragm membranos, semilunar sau inelar, subțire și brăzdat de numeroase vase sanguine, care reduce parțial lumenul traheal sau bronhic. O bronhoscopie făcută de urgență dă posibilitatea distrugerii obstacolului membranos, după care întreaga simptomatologie dispare.

b) *Stenozele extrinseci* sînt rezultatul compresiunilor vasculare: origine aberantă a arterei subclaviculare drepte, dublu arc aortic etc. Simptomatologia lor este respiratorie (tuse, dispnee, cianoză), esofagiană (disfagie, regurgitații) sau cardiovasculară. Pentru precizarea diagnosticului bronhoscopia este absolut necesară.

DILATAȚIA CONGENITALĂ A TRAHEEI ȘI BRONHIILOR MARI

Dilatația congenitală a traheei este o anomalie rară. Toți bolnavii sînt obișnuit vechi tușitori, cu episoade bronhoreice mai mult sau mai puțin importante, apărute la unii din copilărie sau adolescență, iar la alții cu mulți ani înaintea depistării.

Examenul radiologic, făcut cu atenție, pune în evidență în mod obișnuit o bandă clară verticală care se suprapune umbrei mediastinale superioare și care depășește marginile coloanei vertebrale. Această bandă clară, bine delimitată, este în mod deosebit vizibilă pe clișeul din profil.

Bronhoscopic se constată o trahee enormă, adesea impresionantă, diametrul transversal atingînd uneori 40—45 mm. Mucoasa era uneori palidă, atrofică, iar alteori roșie și infiltrată, în raport cu importanța procesului supurativ. În unele cazuri au fost puse în evidență repliuri falciforme etajate transversal pe fața posterioară a traheei (Fourestier, Damian și Mangiulea, Bumbăcescu și Cucu), membrane în diafragm la toate orificiile lobare (Garaix), sau diverticuli traheali și bronhici (Fourestier, Sanjuan, Damian și Mangiulea), în fundul cărora stagnau secreții mucopurulente.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul bronhografic se face totdeauna cu dificultate, din cauza volumului mare al traheei precum și a repliurilor falciforme și a diafragmelor membranoase, care împiedică progresiunea substanței opace.

Constatările histo-patologice făcute în fragmentele biopsate pe cale bronhoscopică demonstrează absența totală a țesutului elastic din peretele traheal, care nu poate fi realizată în această manieră de nici un proces inflamator. Mai degrabă este vorba de ceea ce Policard și Galy au denumit „debilitatea constituțională elastică". „Pe o teacă fibroasă puțin solidă, dilatabilă, tracțiunile dispozitivului elastic pulmonar exercită o influență continuă care provoacă o dilatație progresivă". Debilitatea constituțională elastică există, dovedită histologic și ea vine să susțină teoria originii congenitale a afecțiunii.

II. MALFORMAȚII BRONHOPULMONARE SIGUR CONGENITALE

AGENEZIA ȘI APLAZIA

Se înțelege prin agenezie absența completă de bronhii și țesut pulmonar, iar prin aplazie existența unui bont bronșic, însă fără parenchim pulmonar. Această împărțire corespunde aspectelor anatomice și definește în același timp momentul în care s-a făcut oprirea în dezvoltare a burjonului embrionar.

Agenezia și aplazia pulmonară pot fi bilaterale sau unilaterale, lobare sau segmentare (fig. 8.4).

Agenezia și aplazia pulmonară bilaterală este excepțional de rară și întîlnită obișnuit la monștri. În ageneziile bilaterale (vezi fig. 8.4. a) traheea lipsește în totalitate. Dimpotrivă, în aplaziile bilaterale (vezi fig. 8.4. a), traheea există pe o anumită porțiune din traiectul ei și se termină în fund de sac.

Cel mai *adesea ageneziile și aplaziile pulmonare sînt unilaterale*. În ageneziile pulmonare unilaterale (vezi fig. 8.4. b), bronhia primară de partea malformată lipsește în totalitate chiar de la originea ei, traheea continuîndu-se cu bronhia primară unică a plămînului existent. Dimpotrivă, în aplaziile pulmonare bilaterale (vezi fig. 8.4. b), bronhia primară de partea malformată există, însă ea se termină după un scurt traiect în fund de sac.

Hemitoracele de partea malformată este totdeauna ocupat prin atracția mediastinului și inimii, hipertrofia plămînului sănătos și uneori printr-o hiperplazie timică. Artera pulmonară de partea malformată lipsește totdeauna.

Agenezia și aplazia pulmonară unilaterală, în contradicție cu întinderea și importanța alterațiilor anatomice, este compatibilă cu o viață adesea normală, uneori pînă la vîrste înaintate. Latența clinică este așadar frecventă și diagnosticul adesea o surpriză întîmplătoare.

Radiologic toracele apare deformat, iar hemitoracele de partea malformată total și uniform opacifiat. Pe această opacitate uniformă se suprapune în partea superioară o bandă clară, încurbată, care corespunde traheei. Pe clișeul din profil masa opacă este totdeauna situată posterior.

Scanned with OKEN Scanner

Bronhoscopia şi bronhografia sînt indispensabile pentru diagnostic şi permit diferenţierea dintre agenezie şi aplazie.

Explorarea funcţională arată o adaptare remarcabilă a organismului, explicată printr-o creştere a numărului de alveole în primii ani de viaţă. Această adaptare rezultă şi din explorarea angiopneumografică care evidenţiază atît o creştere de volum a vaselor funcţionale pulmonare, cît şi o creştere a vitezei de circulaţie.

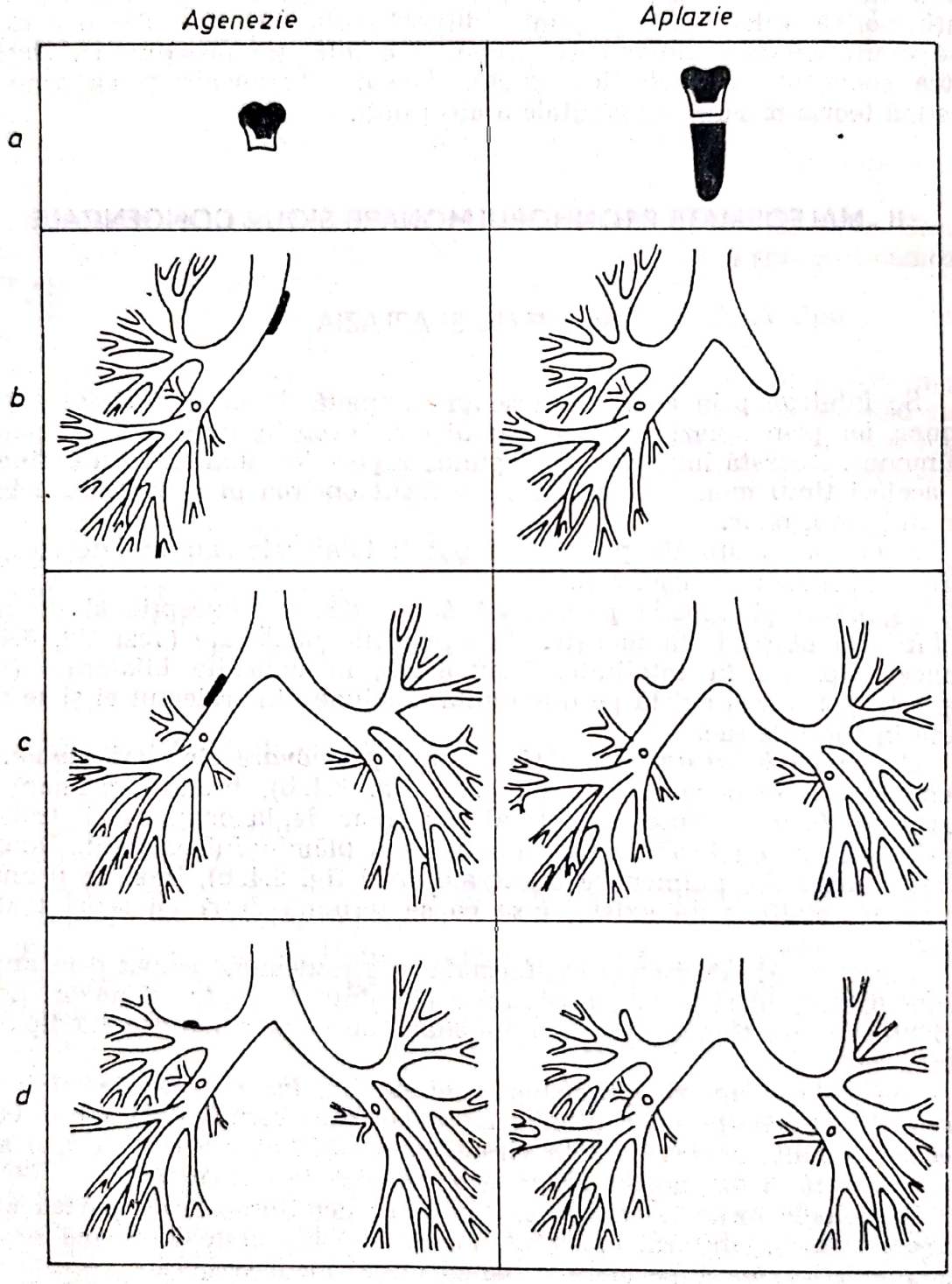


Fig. 8.4. Agenezie şi aplazie pulmonară: a) bilaterală; b) unilaterală; c) lobară; d) segmentară.

Scanned with OKEN Scanner

Ageneziile şi aplaziile lobare sînt mult mai rar semnalate în literatură. În ageneziile lobare (vezi fig. 8.4, c) bronhia lobară respectivă lipseşte în totalitate chiar de la originea ei, plămînul respectiv avînd numai unul sau doi lobi. Dimpotrivă, în aplaziile lobare (vezi fig. 8.4. c) bronhia lobară malformată există, însă se termină în fund de sac. Artera respectivă lipseşte totdeauna.

Ageneziile şi aplaziile segmentare (vezi fig. 8 4, d) n-au fost semnalate pînă în prezent în literatură, deşi existenţa lor este admisă de toţi autorii.

HIPOPLAZIA PULMONARĂ

Majoritatea autorilor sînt astăzi de acord că prin hipoplazie pulmonară trebuie să înţelegem tulburările de dezvoltare survenite după sfîrşitul celei de a treia săptămîni de viaţă intrauterină şi pînă la naştere. Ca atare, hipoplaziile sînt consecinţa unor embriopatii sau unor foetopatii, după momentul în care s-a produs oprirea în dezvoltare.

După această concepţie, elementul constant care caracterizează afecţiunea este de fapt ceea ce însăşi cuvîntul hipoplazie spune — puţin dezvoltat — adică un plămîn sau lob de volum mic. Această diminuare de volum a plămînului sau lobului este uneori echilibrată şi examenul histologic nu pune în evidenţă modificări importante. Singurul element care nu este conform normalului, în afara volumului, este doar reducerea numărului de diviziuni bronhice. În loc de 18—20 diviziuni bronhice, cît întîlnim în mod normal, numărul acestora la naştere este mult mai mic. Oprirea în dezvoltare în această situaţie a survenit deci la sfîrşitul perioadei foetale sau începutul perioadei post-natale.

Cel mai adesea însă, reducerea de volum a plămînului sau lobului este asociată cu importante alteraţii parenchimatoase şi bronhice. De această dată, vom găsi nu numai un număr redus de diviziuni bronhice, ci şi importante alteraţii morfologice ale acestora şi ale parenchimului pulmonar. Tulburarea de dezvoltare este aici mai precoce şi ea trebuie situată la sfîrşitul perioadei embrionare sau începutul celei foetale.

În cadrul hipoplaziilor pulmonare putem distinge:

— hipoplazia globală, în care tulburarea interesează un plămîn în totalitate; şi

— hipoplazia parţială, care intersează un lob, un segment sau un subsegment.

Hipoplazia pulmonară este compatibilă cu o viaţă relativ normală pînă la vîrste ce depăşesc 70 ani. Simptomatologia clinică este adesea absentă, bolnavii fiind descoperiţi cu totul întîmplător, sau este datorită infecţiei grefată pe aceste modificări.

Clişeul radiologic standard (fig. 8.5) pune în evidenţă, în cazul unei hipoplazii pulmonare, o asimetrie toracică evidentă prin micşorarea de volum a hemitoracelui respectiv, ca şi ridicarea diafragmei şi deplasarea importantă a mediastinului către partea bolnavă, coloana vertebrală fiind în întregime dezgolită. Cîmpul pulmonar apare omogen sau neomogen opacifiat, uneori cu zone de clarefiere de dimensiuni diferite. În profil opacitatea este situată totdeauna posterior, iar retrostenal o zonă de hipertransparenţă demonstrează hernierea plămînului sănătos de partea cealaltă.

Scanned with OKEN Scanner

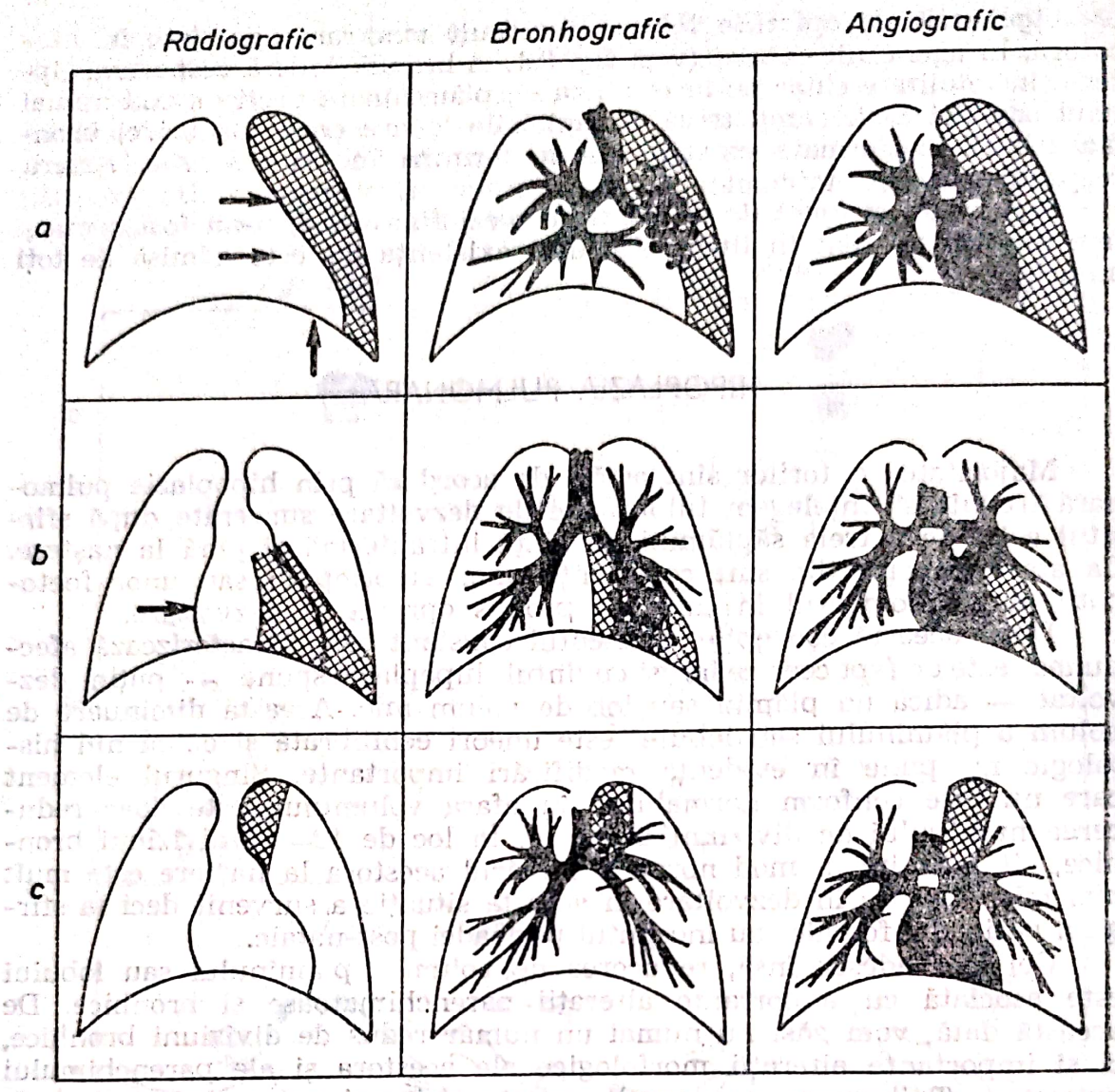


Fig. 8.5. Hipoplazia: a) pulmonară; b) lobară; c) segmentară.

Cînd malformația interesează un lob (vezi fig. 8.5. b), în marea majoritate a cazurilor cel inferior, toracele este simetric, mediastinul puțin deplasat, iar baza plămînului ocupată de o opacitate neomogenă, uneori triunghiulară și net delimitată care în stînga poate fi mascată de umbra cordului.

Examinările bronhologice sînt indispensabile și pun în evidență deplasarea importantă a traheei de partea bolnavă, rotirea bifurcației în axul traheal, situarea totdeauna posterioară a plămînului malformat, talia mică a acestuia și modificările bronhice din aceste teritorii (vezi fig. 8.5. a, b, c).

Examenul angiopneumografic (vezi fig. 8.5. a, b, c) ne-a demonstrat: absența oricărei circulații în plămînul sau lobul hipoplazic; dilatarea anormală a arterelor centrale; îmbogățirea cantitativă compensatorie a rețelei arteriale din plămînul sănătos.

Explorarea funcțională evidențiază măsura amputărilor globale rezultate din existența și întinderea teritoriului malformat, dar ea a eviden-

Scanned with OKEN Scanner

ţiat de asemenea în mod strălucit modul în care plămînul sănătos compensează necesităţile fiziologice.

Examenul anatomo-patologic arată că plămînul malformat este totdeauna mic, dimensiunile sale variind între 80 mm şi 160 mm, iar histologic ţesutul pulmonar este insuficient dezvoltat; în unele zone abia putîndu-se recunoaşte la microscop.

Hipoplazia pulmonară provoacă deci în primul rînd o dereglare a mecanicii toracice. La naştere, toracele este normal conformat. Dezvoltării normale a cuştii toracice nu-i corespunde însă o dezvoltare asemănătoare a plămînilor, din care unul lipseşte în totalitate sau este insuficient dezvoltat. De aici un prim contrast de ordin static între un plămîn redus de volum şi o cavitate toracică de volum normal.

La acest contrast static, odată cu primele mişcări respiratorii se adaugă un contrast dinamic. Acest contrast opune un plămîn neelastic unui perete toracic, a cărui acţiune de tracţiune este normală şi care în aceste condiţii se exercită asupra mediastinului, plămînului sănătos şi bronhiilor din plămînul malformat.Modificările bronhice şi topografice din cutia toracică sînt deci consecinţa acestui contrast dinamic şi se traduc prin deplasarea mediastinului şi ridicarea diafragmei. La modificările amintite se adaugă apoi căderea coastelor şi micşorarea spaţiilor intercostale, care duc la instalarea asimetriei toracice. În faza a doua tracţiunea continuă asupra bronhiilor se soldează cu deformarea şi dilatarea lor, iar în faza a treia contrastul dinamic se traduce prin distensia, hipertrofia şi expansiunea plămînului contralateral sănătos.

Creşterea volumetrică a plămînului sănătos rezultă iniţial dintr-o distensie compensatorie, iar apoi dintr-o hipertrofie şi formare de noi alveole, fenomen care, după diverşi autori, la copiii normali are loc pînă la vîrsta de 8—12 ani. Acest tip de compensare este denumit de Monaldi „suplinire anatomo-funcţională“ şi ea rezultă din hipertrofia compensatorie a plămînului sănătos, punerea în funcţiune a teritoriilor de rezervă şi creşterea efectivă a randamentului plămînului sănătos sub influenţa activităţii sporite a peretelui toracic.

SECHESTRAŢIILE PULMONARE

Sechestraţiile pulmonare sînt afecţiuni malformative congenitale caracterizate prin separarea unui teritoriu bronho-pulmonar de conexiunile sale normale, în special de arborele bronşic. Această porţiune de plămîn, care nu comunică cu bronhiile, este obişnuit degenerată chistic şi primeşte vascularizaţia dintr-o arteră sistemică anormală plecată din aortă sau din una din colateralele sale.

În cadrul sechestraţiilor pulmonare se descriu două tipuri de malformaţii şi anume:

— sechestraţii intralobare, care sînt incluse în parenchimul pulmonar, de obicei în lobul inferior, fără un înveliş pleural propriu; şi

— sechestraţii extralobare, cunoscute şi sub numele de plămîni accesorii, cu un înveliş pleural propriu, complet izolaţi de structura bronho-pulmonară normală.

Scanned with OKEN Scanner

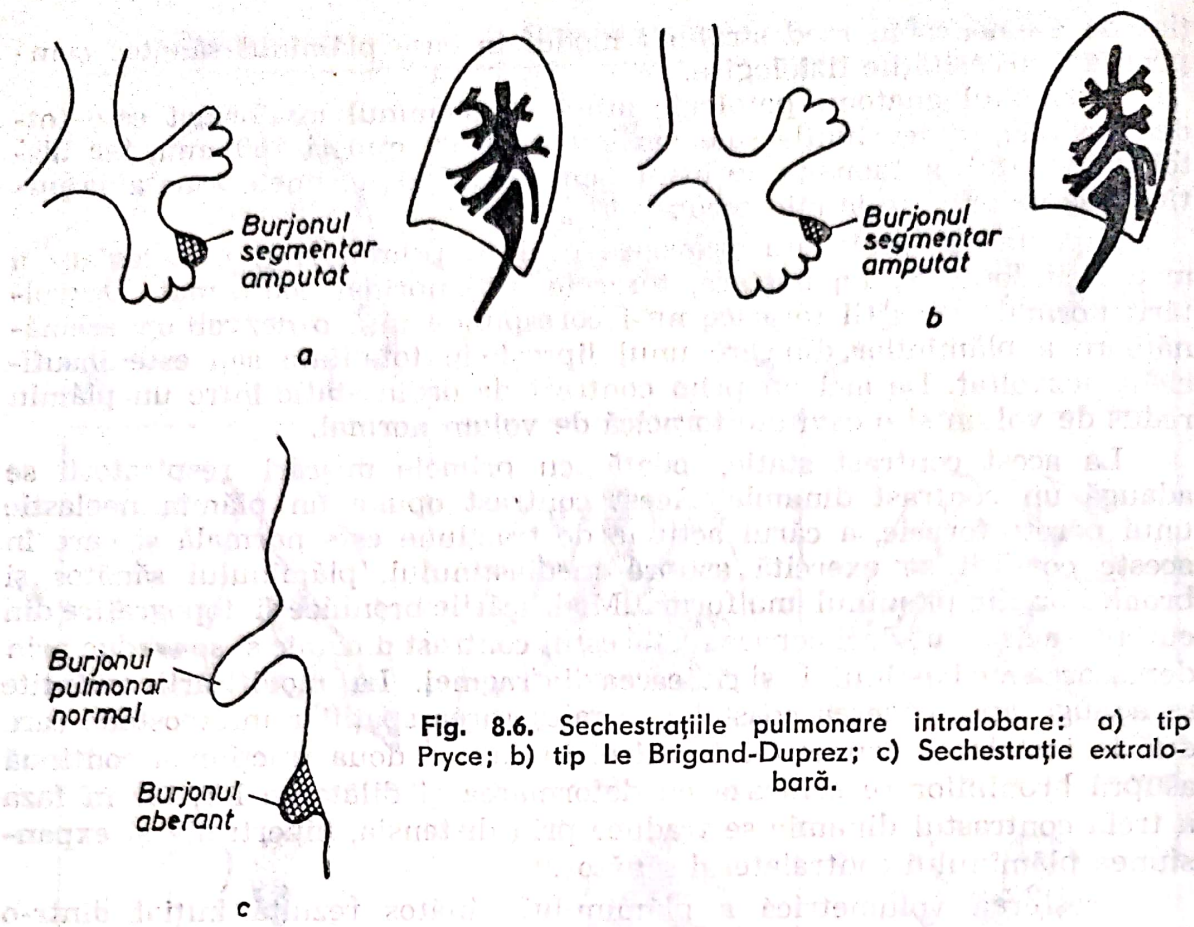


Fig. 8.6. Sechestrațiile pulmonare intralobare: a) tip Pryce; b) tip Le Brigand-Duprez; c) Sechestrație extralobară.

Sechestrațiile se constituie în cursul dezvoltării arborelui bronhic și reprezintă consecința unei tulburări apărute în evoluția acestuia.

Cauza apariției sechestrației intralobare pare să fie amputarea unui burjon bronhic normal, cel mai adesea a unui burjon segmentar. Forma cea mai simplă de sechestrație intralobară este sechestrația tip Pryce, în care amputația interesează un burjon segmentar normal al lobului inferior. Segmentul normal amputat este înlocuit de masa sechestrată, a cărui vascularizație este asigurată de o arteră anormală plecată din aortă (fig. 8.6).

Sechestrația intralobară tip Le Brigand-Duprez diferă de precedenta în sensul că burjonul bronhic amputat este un burjon segmentar supranumerar al lobului inferior. Deci lobul unde este localizată anomalia prezintă un număr normal de bronhii segmentare. Masa sechestrată în lob corespunde unui segment supranumerar (vezi fig. 8.6, b).

Sechestrația extralobară provine din apariția unui burjon bronhic aberant independent de arborele bronhic normal, care ia naștere tot din intestinul primitiv, deasupra sau mai adesea dedesubtul burjonului respirator normal (fig. 8.6, c). El dă deci naștere unui plămîn supranumerar, accesoriu, degenerat, independent de aparatul respirator normal. De aceea el este situat în afara marii cavități pleurale. Topografia sechestrației extralobare este în funcție de situația burjonului aberant care i-a dat naștere. De aceea, sechestrațiile extralobare pot fi localizate în orice punct al mediastinului, obișnuit înapoia plămînului, de la baza gîtului la diafragm, iar uneori chiar dedesubtul diafragmului sau în interiorul sacului pericardic.

Scanned with OKEN Scanner

SECHESTRAȚIILE INTRALOBARE

În absența unei complicații, sechestrațiile intrapulmonare sînt de regulă latente. De cele mai multe ori însă, primele simptome apar din copilărie sub aspectul de bronhoree cronică, mai rar cu debut acut și vomică, sau pleurezie.

Aspectele radiologice sînt variabile și necaracteristice: aspect de atelectazie lobară sau segmentară; imagine rotundă sau ovală, densă, omogenă și uneori destul de bine delimitată; opacitate difuză, neomogenă, asemănătoare unei supurații pulmonare; imagine chistică cu sau fără nivel de lichid; aspect de pleurezie a marii cavități. Singurul caracter sugestiv de sechestrație ar fi localizarea posterioară a opacității.

Bronhoscopia nu aduce nici un element important pentru diagnostic. Bronhografia, dimpotrivă, poate sugera diagnosticul de sechestrație. În anomaliile de tip Pryce se va pune în evidență absența bronhiei segmentare corespunzătoare teritoriului sechestrat, iar în cele de tip Le Brigand-Duprez existența tuturor ramurilor segmentare.

Aortografia retrogradă, sau mai bine cea selectivă, este singurul examen care permite punerea în evidență a arterei anormale, care este de fapt elementul anatomic caracteristic.

Anatomo-patologic, segmentul sechestrat apare ca o formațiune neregulată, constituită dintr-un chist unic sau chisturi multiple, fără nici o legătură cu sistemul bronhic și situat totdeauna posterior. Artera anormală este de obicei unică și voluminoasă și intră în interiorul sechestrat prin partea sa inferioară și posterioară. Microscopic aspectele întîlnite sînt dominate de remanierile determinate de procesul supurativ.

SECHESTRAȚIILE EXTRALOBARE

Forma cea mai frecvent întîlnită a acestor malformații o constituie chisturile bronhogenice ale mediastinului, care obișnuit sînt în întregime înglobate în țesutul mediastinal și care, după situația lor în înălțime, realizează următoarele trei tipuri:

— chisturile paratraheale;
— chisturile bifurcației;
— chisturile paraesofagiene.

Sechestrațiile extralobare, în comparație cu cele intralobare, sînt mult mai rar întîlnite.

De cele mai multe ori ele sînt bine tolerate pînă la vîrste înaintate, iar depistarea se face întîmplător. Creșterea de volum a acestor formațiuni este foarte lentă și abia cînd ating un volum mare pot da fenomene de compresiune traduse prin dispnee și disfagie.

Radiologic: opacitate rotundă sau ovalară, omogenă, de intensitate aproape costală, destul de bine delimitată.

Dintre diversele metode de exploatare, examenul radiologic, esofagografia și mediastinografia gazoasă pot contribui într-o bună măsură la stabilirea diagnosticului. De regulă însă diagnosticul se stabilește la toracotomie.

Scanned with OKEN Scanner

III. MALFORMAȚIILE BRONHOPULMONARE DISCUTABIL CONGENITALE

EMFIZEMUL BULOS GIGANT

Sindromul de hipertransparență hemitoracică cu deplasarea mediastinului, cunoscut de multă vreme, provoacă mai ales la nou-născuți o dispnee alarmantă, adeseori cu sfîrșit letal. Acest sindrom denumit „chist balon al nou-născutului" este după toți autorii de origine malformativă disembrioplazică certă.

În literatură însă a mai fost descris un sindrom asemănător, observat la copilul mic, care a fost denumit „enfizem lobar congenital" și care a fost atribuit unei malformații a peretelui bronșic, tradusă prin absența totală sau parțială a cartilajului.

În același timp, Galy și Delarue au descris emfizemul bulos gigant și au insistat asupra rolului obstrucției bronhiolare în patogenia sindromului. Bronșiolita obliterantă ar provoca un mecanism de supapă expiratorie și respectiv o distensie alveolară importantă, urmată de constituirea unei bule aerice. Cauzele acestui proces pot fi: iritanți chimici, infecții, tumori, dop de mucus etc.

Noi socotim că ceea ce în literatură este cunoscut sub denumirea de „chist balon al nou-născutului", „emfizem lobar congenital" și „emfizem bulos gigant" constituie una și aceeași entitate morbidă care îmbracă forme diferite în funcție de vîrstă, localizare, procese supraadăugate și altele. De asemenea, se pare că denumirea cea mai adecvată este aceea de „emfizem bulos gigant", deși la sindromul descris nu este vorba de un emfizem în sensul strict al cuvîntului, ci de o distensie. Cuvîntul de emfizem sugerează însă exact mecanismul prin care formațiunea ia naștere, iar cele de bulos și gigant traduc fidel expresia anatomică a acestui emfizem.

Toate lucrările din literatură subliniază faptul că vîrsta bolnavilor în momentul diagnosticului poate fi foarte diferită, de la 0 la 60 ani.

Aceste vîrste foarte diferite la care s-a precizat diagnosticul sugerează mai degrabă ideea că la baza procesului stă o anomalie a cartilajului bronhic, la care se adaugă un proces inflamator mai mult sau mai puțin important. Cînd instalarea sindromului se face dramatic și imediat după naștere, anomalia cartilaginoasă este fără dubiu importantă și desigur singura cauză a fenomenelor. Dimpotrivă, dacă această anomalie constă doar dintr-o imaturitate a cartilajului bronhic, atunci numai din asocierea acestei imaturități cu diverși factori locali ia naștere emfizemul bulos gigant. În aceste condiții sindromul se poate instala la orice vîrstă.

Radiologic se constată o zonă de hipertransparență, fără desen pulmonar, care ocupă obișnuit 2/3 superioare dintr-un hemitorace și mai rar totalitatea lui, delimitată inferior de o linie opacă fină, cu concavitatea în sus. Mediastinul este totdeauna împins spre partea sănătoasă, deplasarea fiind mai evidentă în expirație din cauza existenței bulei gazoase mari, sub tensiune.

Examinările bronhologice pun în evidență împingerea în jos și spre linia mediană a sistemului bronhic de partea interesată.

Scanned with OKEN Scanner

Spirografia globală depistează fie un sindrom ventilator restrictiv pur, fie asociat cu o tulburare obstructivă moderată, iar bronhospirometria separată obiectivează o amputare ventilatorie importantă a plămînului interesat şi o perturbare a raportului vento-circulator.

Angiopneumografic, de partea malformată vasele apar subţiri şi, asemenea bronhiilor, tasate spre bază.

Aspectul plămînului la deschiderea cutiei toracice este caracteristic. Lobul destins apare enorm şi umple aproape în întregime hemitoracele respectiv. Bula gigantă de emfizem are culoarea rozie, lucitoare şi este acoperită de pleura normală. Cîteodată ea poate fi scoasă întreagă.

Microscopic alveolele apar dilatate, cu pereţii subţiaţi şi cu toate componentele parietale prezente. Uneori poate fi pusă în evidenţă şi anomalia anatomică a cartilajului bronhic, tradusă prin lipsa sau imaturitatea lui. Totdeauna însă, ceilalţi constituenţi ai peretelui bronhic sînt normali (epiteliu, glande, muşchi, ţesut elastic).

HAMARTOCONDROMUL

Hemartocondroamele, în opoziţie cu emfizemul bulos gigant, rezultă dintr-o hiperplazie a cartilajului bronhic. Ele au fost adesea confundate cu condroamele pulmonare, cînd în realitate ele rezultă dintr-o proliferare mixtă endotelială şi mezenchimatoasă, dispusă anarhic. Termenul de hamartocondrom, utilizat astăzi curent în literatură, rezultă din predominanţa ţesutului cartilaginos de la nivelul acestor tumori.

În raport cu localizarea şi aspectul lor anatomic, au fost descrise trei forme particulare:

— hamartocondroamele endobronhice;
— hamartocondroamele intra-pulmonare;
— hamartocondromatoza difuză.

Hamartocondroamele endobronhice sînt foarte rare. Tumora are aspectul unei neoformaţii neregulate, foarte dură şi acoperită de o mucoasă normală, care proemină în lumenul bronhic. Baza de implantare a acesteia este uneori largă, iar alteori sub forma unui pedicul. Dezvoltarea endobronhică a tumorii determină totdeauna o reducere a calibrului bronhic şi uneori o obstrucţie completă. Totdeauna însă evoluţia sa este lentă, de lungă durată. Aceste fapte explică simptomatologia pe care o prezintă bolnavii, tradusă la început prin fenomene de iritaţie iar mai tîrziu prin fenomene supurative.

În perioada iniţială imaginea radiologică este totdeauna normală, iar diagnosticul o surpriză a examenului bronhoscopic; mai tîrziu, cînd obstrucţia este parţială, vom constata opacităţi neomogene limitate la un anumit teritoriu.

Examenul bronhoscopic este acela care precizează diagnosticul. El stabileşte sediul tumorii, întinderea bazei de implantare, gradul obstrucţiei bronhice, permite efectuarea unei biopsii pentru un examen anatomo-patologic şi eventual extirparea tumorii.

Tratamentul constă în extirparea tumorii pe cale bronhoscopică, iar atunci cînd această operaţie nu este posibilă, pe cale chirurgicală după bronhotomie sau prin exereză.

Scanned with OKEN Scanner

Hamartocondroamele intra-pulmonare sînt mult mai frecvente şi se prezintă sub forma unor noduli unici, adesea bine delimitaţi şi uşor enucleabili, al căror diametru variază între 0,4 şi 4 cm. Evoluţia lor este obişnuit lentă şi de lungă durată.

Radiologic îmbracă aspectul unor opacităţi rotunde, omogene, dense, bine conturate, care uneori pot prezenta în centru calcificări evidente de o deosebită valoare pentru suspicionarea diagnosticului de hamartocondrom.

Celelalte metode de investigaţie sînt obişnuit negative.

Tratamentul constă în ablaţia lor chirurgicală.

Hamartocondromatoza bronhică difuză constituie o excepţie. În literatură este publicat un singur caz de către Debré în 1957.

CHISTURILE AERIENE

Descoperite necropsic încă din sec. al XVII-lea de către Fontanus şi Bartholinus, cunoştinţele noastre asupra chisturilor aeriene au făcut un progres considerabil odată cu introducerea în practică a examenului radiologic, apoi a celui bronhografic şi mai recent a chirurgiei de exereză. Cu toate acestea etiologia procesului a rămas încă şi astăzi partea cea mai obscură a problemei. Toată lumea este însă de acord că ele pot avea atît o origine congenitală, cît şi una cîştigată.

Dintre clasificările elaborate de-a lungul timpului, cea propusă de Galy şi Delarue la Congresul societăţii franceze de patologie respiratorie ţinut la Bordeaux în 1951 ni se pare a fi cea mai judicioasă, deoarece îmbină noţiunile anatomice cu datele de evoluţie clinică. De aceea ea este utilizată astăzi de majoritatea autorilor. Conform acestei clasificări, în capitolul mare al chisturilor aeriene intră:

— chisturile cu înveliş epitelial bronhic;
— chisturile parenchimatoase sau bulele de emfizem;
— pneumatocelele.

Ultimele două, cu excepţia emfizemului bulos gigant care a fost deja discutat, au o origine sigur cîştigată şi niciodată controversată. Evoluţia şi caracterele lor anatomice demonstrează cu prisosinţă acest lucru. De aceea ele nu intră în preocupările acestei lucrări.

Chisturile cu înveliş epitelial bronhic, însă, pot fi uneori congenitale şi alteori cîştigate, iar etichetarea lor sub acest raport de cele mai multe ori anevoioasă. Ele intră de aceea în capitolul malformaţiilor discutabil congenitale.

Simptomatologia şi mijloacele de diagnostic ale chisturilor aeriene au fost amplu dezbătute în literatură de-a lungul timpului şi sînt bine cunoscute de către toată lumea. De aceea nu vom mai insista asupra lor.

Chisturile aeriene necomplicate nu necesită nici un tratament. Ele sînt în general bine tolerate şi permit bolnavilor să-şi desfăşoare activitatea în condiţii mai mult sau mai puţin bune în raport cu întinderea lor şi intensitatea dispneei. Cînd se complică însă cu hemoptizii sau procese supurative impun un tratament medical. Intervenţia chirurgicală de tipul exerezei este indicată în hemoptiziile mari şi repetate şi în procesele supurative de lungă durată, după prealabil tratament medical preoperator. Practicată în bune condiţii, exereza dă rezultate excelente.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Anoel P., *La chimiotératogénèse*, Ed. G. Doin, Paris, 1950.
2. Arbore Georgeta, Cucu P., *Aspecte funcționale constatate în hipoplaziile pulmonare*, Soc. Medici și Naturaliști, Iași, Secția Ftiziologie, 30. XI. 1972.
3. Boyden E. A., *Developmental anomalies of the lungs*, Amer. Journ. Surg. 1955, 1, 79—98.
4. Breton A., Dubois O., *Les malformations congénitales du poumon*, Ed. Doin Paris, 1957.
5. Bumbăcescu N., Cucu P., *Sechele cavitare după tratamentul supurațiilor pulmonare cu antibiotice*, Medicina Internă, 1957, 11, 1652—1660.
6. Bumbăcescu N., Cucu P., *Bronhia traheală*, Ftiziologia, 1959, 4, 311—315.
7. Bumbăcescu N., Cucu P., *Hipoplazia pulmonară*, Rev. Med. Chir. Iași, 1962, 2, 283—286.
8. Bumbăcescu N., Cucu P., *Aspecte bronhologice în distrofiile congenitale traheo-bronho-pulmonare*, Ftiziologia, 1962, 6, 553—565.
9. Bumbăcescu N., Cucu P., *Modificări bronhice și vasculare în bronhopneumopatiile congenitale*, A VIII-a Ses. șt. a Inst. Ftiziol. București, 1969.
10. Bumbăcescu N., Cucu P., *Hipoplazia pulmonară*, Ftiziologia, 1969. 1, 59—64.
11. Bumbăcescu N., Cucu P., *Imagini buloase pulmonare*, Consfătuire Bacău cu tema Boli pulmonare cronice netuberculoase, 15. XI. 1969.
12. Burlea Al., Panainte C., Finichiu Gh., Arbore Georgeta, *Chist bronhogenetic pediculat al mediastinului posterior*, Rev. Med. Chir., 1964, 3, 765—768.
13. Buțureanu Vl., Balan N., Lazăr C., Chifan M., *Hamartocondrom pulmonar*, Rev. Med. Chir., 1959, 1, 117—119.
14. Cărpinișan C., Dumitrescu S., Ștefănescu-Mîndru C., Alexiu O., Nicolescu P., *Sechestrația pulmonară*, Chirurgia, 1958, 5, 653—665.
15. Cărpinișan C., Stan A., *Considerații clinice și terapeutice asupra tumorilor și chisturilor mediastinale*, Ftiziologia, 1970, 4, 363—371.
16. Cărpinișan C., Ștefănescu-Mîndru C., Ciobanu C., *Considerații asupra unui caz de agenezie pulmonară stîngă*, Ftiziologia, 1957, 6, 554—557.
17. Chișleag Gh., Dinu C., Mihăilescu V., *Cu privire la bronhia traheală dreaptă*, Oncologia și radiologia, 1964, 4, 311—315.
18. Cucu P., *Asupra diviziunii sistemului bronhic*, Societatea de Medici și Naturaliști Iași, Secția Ftiziologie, 13. VI. 1968.
19. Cucu P., Bumbăcescu N., *Dilatația traheei și a bronhiilor principale*, Societatea de Medici și Naturaliști, Iași, Secția Ftiziologie, 3. VI. 1957.
20. Cucu P., Bumbăcescu N., Arbore Georgeta, Gheorghiu V., *Emfizemul bulos gigant*, Rev. Med. Chir., 1970, 3, 613—618.
21. Cucu P., Mihăilescu V., Arbore Georgeta, Petrescu G., *Asupra unui caz de agenezie de arteră pulmonară dreaptă*, Societatea de Medici și Naturaliști, Iași, Secția Ftiziologie, 16. IV. 1970.
22. Cucu P., Păun Maria, *Asupra posibilităților de studiu anatomic a sistemului bronhic prin utilizarea nitrocelulozei*, Societatea de Medici și Naturaliști, Iași, Secția Ftiziologie, 12. XII. 1968.

Scanned with OKEN Scanner

23. Damian N., Ciurdea A., Mangiulea V., Damian Rodica, *Traheobronhomegalie cu diverticuloză traheobronhică asociată*, Ftiziologia, 1969, 4, 363—366.
24. Daniello L., Tomoşoiu M., Culciţchi N., Manksch Mercedes, *Emfizemul bulos gigant*, Ftiziologia, 1963, 1, 13—20.
25. Delarue J., Paillas J., Abelanet R., Chomette G., *Les bronchopneumopathies congénitales*, Les Bronches, 1959, 2, 114—196.
26. Franchini C., Palatresi R., Canepari C., *La bronche trachéale.*, Les Bronches, 1956, 5, 514—526.
27. Galy P., Béthenon M., Bailly E., *Kystes, bulles et emphysèmes geants et dyspnéisants chez l'enfant*, Pédiatrie, 1956, 5, 605—610.
28. Garaix J., Klepping A., Desbois R., *Mégatrachée et mégabronches*, Les Bronches 1956, 5, 529—538.
29. Molinger P., Johnston K., Potts W., *Congenital anomalies*, Ann. Oto. Rhin. Laryng. 1951, 6, 707—713.
30. Mac Intosh R., Meritt K., Richards R., Samuels H., Bellows T., *The incidence of congenital malformations*, Pediatrics, 1954, 5, 505—522.
31. Monaldi V., *Les bronchopneumopathies malformatives par défaut anatomique*, Les Bronches, 1959, 2, 93—113.
32. Policard A., *Le poumon. Structures et mécanismes a l'état normal et pathologique*, Ed. Masson Paris, 1955.
33. Potter E. L., *Pathology of the phoetus and the newborn*, Year book Publishors, Chicago, 1953, 4, 236—249.
34. Voiculescu M., *Gripa şi sarcina*, Viaţa Medicală 1972, 24, 1107—1108.
35. Warkany J., *Les embryopathies*, Rapport au XIII-e Congrès des Pédiatries de Langue Française, 262—275.

Scanned with OKEN Scanner

9

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR (TEP)

Conceptul de tromboembolism pulmonar (TEP) cuprinde trei entități nosologice: tromboza venoasă periferică, embolia pulmonară și infarctul pulmonar, unite sub o singură denumire pentru a se atrage atenția asupra existenței, în cele mai multe cazuri, a unor relații de continuitate între ele (Crofton, Nicolaides ș.a.). Deși boala se manifestă cel mai adesea ca o embolie pulmonară, sau și mai evident ca un infarct pulmonar, obligația majoră constă în depistarea, pe cît este posibil, a trombozei venoase și a cauzei acesteia. Urmînd succesiunea logică a bolii, va fi expusă în primul rînd tromboza venoasă, apoi embolia pulmonară și infarctul pulmonar.

I. TROMBOZA VENOASĂ PERIFERICĂ

Adoptăm, ca și Brantigan și col., termenul de „tromboză venoasă" ca generatoare a emboliei, pentru a evita controversa în legătură cu termenii „tromboflebită" și „flebotromboză", primul termen traducînd și o infecție, caz în care embolia este însă mai rar întîlnită.

Virchow (1846) are marele merit, neștirbit nici azi, de a fi stabilit că trei factori majori sînt responsabili de producerea trombozei vasculare: lezarea peretelui vascular, încetinirea fluxului sanguin și creșterea coagulabilității sîngelui. Tot el a ajuns la concluzia că embolia pulmonară se datorește migrării trombușilor desprinși de pe peretele venelor trombozate. Lucrările ulterioare ale lui Leriche, White, Hampton și Castleman, Carlotti, Hardy, Linton, Lenègre, Chavez, Nicolaides ș.a. confirmă valabilitatea teoriei lui Virchow și o completează doar cu datele științifice actuale privind rolul sistemului nervos, al tulburărilor metabolice, al mecanismelor complexe de coagulare și trombozare, în etiopatogenia emboliilor pulmonare.

Deși tromboza nu trebuie confundată cu coagularea, aceasta din urmă are totuși un rol marcat în trombogeneză și ca atare este necesar a o aminti cel puțin sumar, coagularea fiind pe larg abordată în lucrări actuale din literatura autohtonă.

Scanned with OKEN Scanner

În organism există, în mod normal, un echilibru între coagulare şi fibrinoliză, realizîndu-se aşa-numita homeostazie a fluidităţii sanguine. Se poate vorbi de un sistem al coagulării, în care intervin 9 factori plachetari, 13 factori plasmatici stabili şi 5 factori tranzitori (tabelul 9.1).

De asemenea, se ştie că există un sistem inhibitor al coagulării format din factori anticoagulanţi, din factori fibrinolitici (proactivatorul plasmatic, plasminogenul şi plasmina) şi o serie de antiplasmine care readuc la normal acţiunea uneori excesivă a plasminei (tabelul 9.2).

a. *În producerea coagulării* sînt recunoscuţi 2 timpi majori: vasculo-plachetar şi plasmatic.

În timpul vasculo-plachetar, orice proces care lezează structura normală a peretelui vascular produce iniţial o vasoconstricţie locală, fie prin reflex axonic, fie prin acţiunea aminelor vasoactive trombocitare. Dacă leziunea produce şi o denudare a fibrelor de colagen, zona lezată se acoperă cu trombocite care emit prelungiri ce aderă de fibrele de colagen. Fenomenul de aderenţă favorizează eliberarea A.D.P.-ului şi agregarea plachetelor, ce va genera în timpul doi trombul alb plachetar şi coagulul final retractat.

În timpul doi (plasmatic), cel mai important timp, se produce coagularea propriu-zisă, fie pe cale extrinsecă, fie pe cale intrinsecă.

În coagularea pe *cale extrinsecă* intervine tromboplastina tisulară eliberată de ţesuturile înconjurătoare lezate, iar mecanismul coagulării pivotează în jurul factorului X, astfel: a) Tromboplastina + cefalina + + Ca^{++} + F VII realizează P i.I. (ce activează F X, care în prezenţa cefalinei, a P.i.I. şi a F V produce protrombinaza; b) Protrombinaza + F 1 p + + f 4 p acţionează asupra moleculelor mari de protrombină formînd din fiecare moleculă de acest tip cîte 2 molecule de trombină; c) Trombina + + F 2 p acţionează asupra moleculei de fibrinogen rupîndu-i cîte o pereche de fibrinopeptidă A şi B, lăsînd astfel doar monomerul de fibrină. Polimerizarea longitudinală şi transversală a monomerilor de fibrină determină trecerea acestora din stare de soluţie în stare de gel; d) F XII activat de trombină realizează mai departe insolubilitatea fibrinei, prin înlocuirea punţilor de H cu punţi disulfurice; e) Ulterior se produce sinereza (retracţia cheagului cu expulzarea serului) sub acţiunea F p 7 (trombostenina) care se contractă datorită energiei obţinute din scindarea ATP-ului.

Coagularea pe *calea intrinsecă* pivotează în jurul factorului XII. Fenomenul fizic de contact al sîngelui cu peretele lezat activează F XII, care împreună cu F XI realizează factorul tranzitoriu PAC. Acesta, acţionînd asupra F IX, influenţează ulterior F VIII şi împreună cu P.i.I. activează F X. Din acest moment treptele cascadei devin identice cu ale căii extrinsece.

b. *Sistemul inhibitor al coagulării.* Orice activator al coagulării, care se formează în circulaţie, poate fi contracarat fiziologic prin anticoagulanţii circulanţi sau în condiţii patologice prin antifactorii naturali sau artificiali, terapeutici (tabelul 9.3).

Odată produsă coagularea, aceasta declanşează automat fibrinoliza, care are un sistem tot atît de complicat ca şi coagularea.

Sistemul fibrinolitic este format din multiple substanţe prezentată în tabelul 9.2. Prin acţiunea directă a activatorilor asupra plasminoge-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9.1.

Factorii sistemului de coagulare

A. Factorii plachetari (9 factori)	B. Factorii plasmatici (13 factori)	C. Factorii tranzitorii (5 factori)
F.p.1 (asemănător cu F.V. plasmatic)	I. Fibrinogenul	1. Produsul activării de contact (PAC), rezultă din interacțiunea F.XII cu F.XI
F.p.2 (participant la transformarea fibrinogenului în fibrină)	II. Protrombina	
F.p.3 (fosfolipidul plachetar — PTF)	III. Trombokinaza (Tromboplastina)	2. Produsul intermediar I (Pi I) din interacțiunea PAC cu F.VIII
F.p.4 (antiheparina)	IV. Calciu ionizat	
F.p.5 (serotonina)	V. Proaccelerina (sau Accelerator globulin) factor labil	3. Produsul intermediar II (Pi II) din interacțiunea F.X cu un fosfolipid
F.p.6 (fibrinogenul plachetar)	VI. Accelerina (sau plasma accelerator globulin) (PAG)	
F.p.7 (trombostenina)	VII. Convertina (serum prothrombin conversion accelerator) (SPCA)	4. Protrombinaza sau tromboplastina activă (Pi I+Pi II+F.V)
F.p.8 (antifibrinolizina plachetară)	VIII. Globulina antihemofilică A (ANG-A)	
F.p.9 (factorul stabilizant al fibrinei)	IX. Globulina antihemofilică B (Componentul tromboplastic plasmatic — PTC.). Factorul Christmas	5. Trombina (cea mai importantă enzimă a coagulării)
	X. Factorul Stuart — Prower	
	XI. Globulina antihemofilică C (Antecedentul tromboplastinic PTA) Factorul Rosenthal	
	XII. Globulina antihemofilică D Factorul Hagemann	
	XIII. Factorul stabilizator al fibrinei (FSP)	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9.2.

Factorii sistemului inhibitor al coagulării

A. Factorii anticoagulanți	B. Factorii fibrinolitici	C. Antiplasminele naturale și artificiale (de echilibru ale fibrinolizei)
a) *Fiziologici* 1. Antitrombina I (fibrina) 2. Antitrombina II (heparina) 3. Antitrombina III (antitrombina progresivă) 4. Antitrombina IV (FDF) (produșii de degradare ai fibrinei)	a) *Substanțe activatoare* 1. indirecte (lizokinaza) 2. directe și stabile (printre care și urokinaza) 3. accesorii — din germeni care dau infecții: streptokinaza, stafilokinaza — din placentă: Ny—58 — din ciuperci: brinaza b) Proactivatorul plasmatic c) Plasminogenul d) Plasmina (care lizează fibrina)	a) *Fiziologice* 1. Plasmatice 2. Trombocitare 3. Tisulare sau: 1. Antiplasmina rapidă 2. Antiplasmina lentă, progresivă
b) *Patologici* 1. Antifactorul VIII (apare în hemofilia A) 2. Antifactorul IX (apare în hemofilia B)		b) *Terapeutice* 1. Inhibitorul Kaunitz (Iniprol) 2. Inhibitorul Frey (Trasilol) 3. SBI (din boabe de soia) 4. E.A.C.A. (acidul epsilon aminocaproic) 5. PAMBA (acidul paraaminobenzoic)
c) *Artificiali* (antivitaminele K) 1. Derivații cumarinici (trombostop, tromexan, marcumar, warfaring, ciclocumarol, dicumarol) 2. Derivații indandionici (fenindiona, indolitan, dipaxin)		

TABELUL 9.3.

Prevenirea trombozelor venoase ale membrelor

Medicamentul de administrat	Posologia	Momentul administrării față de actul chirurgical	Controlul	Prevenirea trombozelor venoase	Prevenirea emboliilor pulmonare
Antivitaminele K	Hipocoagulare eficace	Înaintea intervenției	T.P. la fiecare 2 zile	***	?
Heparina în doze mici	5 000 U.I. Sc la cîte 8 h.	Cu 2 ore înaintea intervenției	Un control a 2-a zi după intervenție	***	***
Dextran (40 000)	500 ml/zi timp de 3 zile apoi odată la 2 zile	Înaintea anesteziei	inutil	**	?
Hidroxiclorochina (Plaquenil)	600 mg/zi	Înaintea intervenției	inutil	**	?
Aspirina Dipiridamolul (Persantin)	1 g/zi 100 mg/zi	Înaintea intervenției	inutil	**	?

Scanned with OKEN Scanner

nului, sau printr-un mecanism indirect de acțiune mai întîi asupra proactivatorului plasmatic, plasminogenul se transformă în plasmină, care prin proteoliză transformă fibrina în peptide cu molecule mici, solubile. Liza cheagului începe la 72 de ore după coagulare și se poate încheia în decurs de 10 zile. În morțile subite, coagularea are loc în primele 2—3 ore și imediat începe fibrinoliza.

Prin acțiunea fibrinolitică, care începe din centrul trombusului (datorită încarcerării plasminogenului și proactivatorului în interiorul lui) se produce repermeabilizarea vasului, cu normalizarea locală a circulației sanguine.

c. *Originea trombusului*. Mecanismul de constituire a unei tromboze venoase diferă de cel al producerii unei tromboze arteriale, deși participă aceiași factori plasmatici și trombocitari. În tromboza arterială predomină alterarea peretelui vascular, rolul dominant avîndu-l deci mecanismul extrinsec, iar în tromboza venoasă predomină încetinirea circulației, rolul dominant avîndu-l astfel mecanismul intrinsec.

Tromboembolismul pulmonar se datorește în cea mai mare parte migrării trombilor venoși periferici în arterele pulmonare, tromboza avînd deci un caracter venos. Trebuie spus însă că sînt și tromboze arteriale pulmonare primitive, care apar în perioadele de acutizare ale insuficiențelor respiratorii cronice (bronhopneumopatiile obstructive cronice îndeosebi), hipoxemia, acidoza și poliglobulia favorizînd dezvoltarea unei coagulări intraarteriale pulmonare de tip trombotic, mai mult sau mai puțin localizată.

Pentru producerea unei tromboze venoase sînt necesare: leziunea venoasă endotelială, staza venoasă și tulburările de coagulare.

Leziunea endotelială este rar evidentă. Ea se produce prin alterări mecanice, chimice și electrice ale peretelui endotelial, uneori în situații ce sînt trecute cu vederea.

Staza este favorizată de reducerea curentului venos, îndeosebi la nivelul membrelor, în special al celor inferioare. Datorită gravității și existenței a numeroase arcade tendinoase, care creează zone de încetinire circulatorie, mai cu seamă în poziția culcată, prelungită, la aceste nivele se favorizează o creștere a viscozității sîngelui și deci a trombozării.

Hipercoagulabilitatea este considerată de cei mai mulți autori ca regională (în teritoriul lezat) și tranzitorie. Ea poate exista, cel mai adesea, în afara unei tulburări generale a coagulabilității sanguine, nedecelabilă deci prin probele biologice clasice ale sîngelui. Printre factorii favorizanți ai hipercoagulării sînt incriminați și alți factori, ca excesul de lipide în alimentație și pătrunderea în circulație a endotoxinelor produse de infecțiile cu germeni gramnegativi (Wessle — 1972). Lipidele pot crește foarte mult cantitatea de fosfolipide, care au un rol cunoscut în producerea coagulării. Endotoxina infecțiilor cu germeni gramnegativi este considerată ca un trigger trombogenic, fapt demonstrat atît experimental la animale (Corrigan și colab. 1967; Mc Gehee și colab. 1967), cît și în clinica umană, în special în stările de șoc, cînd endotoxinele bacteriene intră în circulația sistemică și favorizează coagularea în teritoriile în care stagnează sîngele (Ravine și Fine, 1962).

Trombozele venoase, ale membrelor inferioare, în special cele profunde, sînt incriminate în producerea TEP în aproximativ 90% din cazuri, iar în mai puțin de 10% din cazuri TEP au o origine intracardiacă

Scanned with OKEN Scanner

sau au punctul de plecare al trombilor din venele pelvine sau din cave, în special din vena cavă inferioară (Fiessinger şi col., 1977).

După modul de apariţie a trombozelor, în afecţiuni medicale, chirurgicale, obstetricale etc. se pot clasifica astfel:

Trombozele medicale care apar în special în bolile infecţioase (febră tifoidă, septicemii diverse, pneumonii, gripă, tuberculoză, reumatism articular acut, afecţiuni septice ca mastoidită, amigdalită), se întîlnesc şi în diverse neoplazii în cadrul unor sindrome paraneoplazice, în afecţiuni cu caracter metabolic (guta), în diverse colagenoze, în flebitele varicoase (în special după injecţiile sclerozante), în cursul perfuziilor venoase, iar uneori apar chiar după efort, în special la tinerii activi şi aparent sănătoşi.

În cursul cardiopatiilor, trombozele apar în special în cazul stenozelor mitrale, în insuficienţele ventriculare drepte, în aritmia completă, în infarctul miocardic şi în unele insuficienţe cardiace primitive, dar punctul de plecare al TEP şi în aceste cazuri este aproape întotdeauna din venele periferice şi nu din cavităţile cordului drept.

Trombozele chirurgicale se întîlnesc la 0,33% din bolnavii operaţi, dar numai la 1‰ din operaţii se produc TEP (Herstein). Sînt mai frecvente după splenectomie (care antrenează o hiperplachetoză), prostatectomie, intervenţiile pentru cancer, histerectomiile pentru fibrom, în chirurgia ortopedică şi cu mult mai rar în chirurgia toracică. În traumatologie apar adesea tardiv (după 4 luni), de unde interesul unui tratament profilactic bine condus.

Trombozele obstetricale se produc mai ales în naşterile prelungite, distocice, după avorturi şi în unele cazuri după priza de contraceptive. Dilatarea venoasă determinată de aceste medicamente este un factor favorizant al trombozării.

Femeile însărcinate au un risc de 7 ori mai mare faţă de cele neînsărcinate de a face o tromboembolie pulmonară.

DETECTAREA TROMBUŞILOR VENOŞI

Este greu dacă nu chiar imposibil, de stabilit numai pe baza datelor clinice sediul iniţial al trombosului.

Flebografia periferică, testul cu fibrinogen, ultrasonografia Doppler şi termografia sînt deosebit de utile, dar nu pot fi realizate decît în unităţi dotate cu aparatura respectivă.

Flebografia. Se poate folosi *metoda directă,* de injectare a substanţei de contrast direct în vena suspectă, sau *metoda indirectă* prin injectarea produsului opac în arteră, sau *metoda transosoasă,* prin intermediul unui trocar introdus în tibie deasupra maleolei. Cea mai bună metodă este cea directă. Flebografia este examenul de referinţă, permiţînd confirmarea lezării venoase şi stabilirea conduitei terapeutice. Identificarea unei tromboze venoase la originea unei E.P. are o dublă consecinţă: determină efectuarea anchetei etiologice a trombozei şi permite un tratament specific al acesteia pentru evitarea recăderii. În orice embolie pulmonară ar trebui să se practice o flebografie bilaterală, urmărindu-se întîi traseul venos periferic şi ulterior aspectul venei cave. Extinderea trombusului la nivelul cavei impune de urgenţă fie un tratament chirurgical, fie administrarea de fibrinolitice.

Scanned with OKEN Scanner

Testul fibrinogenului marcat cu ^{131}I este util în trombozele venoase periferice, dar nu depistează trombozele înalte ilio-cave. În mîini experimentate această metodă radioizotopică ar da rezultate pozitive între 30 și 32% din cazuri (Kakar și colab., Lambie și colab.), în timp ce flebografia directă ar da numai în 10—18% din cazuri (Coon și Coller ș.a.).

Termografia locală (Gross — 1966, Mogoș — 1970) permite detectarea flebitelor inflamatorii sau neoplazice, dar nu este utilă decît pentru studiul membrelor și nu relatează extinderea eventuală a trombușilor la venele iliace și cavă.

Ultrasonografia prin efect Doppler, realizabilă la patul bolnavului, este foarte fidelă în diagnosticul trombozelor venoase suprapoplitee. Metoda este deosebit de utilă, în sensul că un rezultat normal elimină o tromboză suprapoplitee și permite limitarea la tratamentul heparinic, în timp ce un examen anormal impune efectuarea unei flebografii, cu aplicarea unui eventual tratament chirurgical sau cu substanțe trombolitice (urokinază, streptokinază).

În ceea ce privește examenele biologice se constată o creștere a fibrinemiei și uneori a bilirubinemiei și lactodehidrogenazelor. Coagularea sanguină suferă modificări puțin semnificative, o ușoară hipercoagulabilitate în primele zile, iar în momentul producerii TEP, o hipocoagulabilitate la început, cu revenirea ulterioară la hipercoagulabilitate. Activitatea protrombinei este și mai puțin semnificativă și evoluează în același mod. Mai util este testul toleranței la heparină. Interesul testelor coagulării constă mai mult în furnizarea unor date de referință ce permit supravegherea ulterioară a tratamentului cu anticoagulante.

PREVENIREA TROMBOZELOR VENOASE

Orice tromboză venoasă descoperită trebuie tratată prin diverse procedee medicale și/sau chirurgicale.

Cunoscîndu-se însă rolul trombozelor în producerea TEP s-au elaborat numeroase scheme medicamentoase pentru prevenirea producerii lor, în special în cazul intervențiilor chirurgicale laborioase (tabelul 9.3, după Fiesinger).

O profilaxie eficientă s-a demonstrat deci prin administrarea dozelor mici de heparină. Într-un studiu multicentric, cuprinzînd 4 248 operați, tratați prin 3 injecții zilnic, de 5 000 u.i. de heparină calcică (calciparine), trombozele și TEP postoperatorii au fost semnificativ mai puțin numeroase față de lotul martor netratat. Această eficacitate justifică profilaxia sistematică a trombozelor venoase postoperatorii, în special la bolnavii cu un risc crescut de tromboembolie pulmonară (obezi, cardiaci, flebitici etc.).

II. EMBOLIILE PULMONARE (se va folosi prescurtarea TEP)

Embolia pulmonară se traduce prin migrarea embolusului în circulația arterială pulmonară. Natura embolusului este variabilă: cel mai adesea este vorba de trombușii despre care s-a discutat mai sus, dar

uneori se pot întîlni și alții, ca grăsime, aerul, lichidul amniotic, paraziți (chisturi hidatice) și chiar corpi străini (metalici sau de altă natură).

Oprirea embolului într-o ramură a arterei pulmonare determină o hipertensiune „en amont" de embolus, ce produce o insuficiență ventriculară dreaptă acută, „en aval" o scădere bruscă a debitului cardiac. Deficitul în aport sanguin arterial pulmonar la nivelul parenchimului este dependent de mărimea vasului obliterat.

Factorii favorizanți ai TEP sînt: creșterea spasmului venos, efortul care crește presiunea venoasă și aspirația toracică care antrenează în circulație embolul.

După Parker și Smith, după ocluzia prin TEP a unui trunchi arterial pulmonar, într-un prim timp, paralel cu diminuarea pînă la abolirea debitului „en aval" de trombus, se produce o dilatare a anastomozelor vasculare și o creștere a circulației sanguine bronșice. Se produce imediat o congestie pasivă a lobului și concomitent un bronhospasm. Într-un al doilea timp, a cărui succesiune poate fi mai mult sau mai puțin rapidă, se accentuează consecințele cardio-circulatorii, crește hipertensiunea pulmonară, „en amont" de trombus, adică în cordul drept și în cave, cu apariția turgescenței jugularelor. Concomitent are loc o cădere a debitului cordului stîng, cu scăderea presiunii aortice și o marcată insuficiență coronariană. Dacă nu se restabilește circulația, prin lizarea trombului, se accentuează discordanța funcționalității între cordul drept și cel stîng, în cel drept crescînd tot mai mult tensiunea și dilatația cavităților ventriculare și atriale, cu creșterea consecutivă a hipertensiunii venoase, iar în cordul stîng sosește din ce în ce mai puțin sînge prin diminuarea debitului în circulația venoasă pulmonară, cu hipotensiune arterială sistemică din ce în ce mai accentuată și agravarea hipoxemiei coronariene (crize anginoase) dar mai cu seamă a creierului, hipoxemie ce conduce la exitus. În cazurile grave starea de șoc este frecventă.

Zona a cărei circulație este blocată prin embolie rămîne ventilată, de unde creșterea raportului ventilație/perfuzie. În unele cazuri se produce edemul pulmonar, al cărui mecanism este imprecis, în altele apare infarctizarea (umplerea cu sînge a teritoriului interesat), fără sau cu revărsat pleural, cel mai adesea hemoragic.

FORMELE CLINICE

După modul de apariție și gravitatea simptomelor, TEP pot fi grupate în supraacute, acute și cronice, caracterul lor fiind în concordanță cel mai adesea cu mărimea trunchiului obstruat și a teritoriului vascular scos din circulație, unii autori clasificîndu-le după acest criteriu în masive (obstruarea trunchiurilor arteriale primitive), de importanță mijlocie (obstruarea trunchiurilor lobare și segmentare) și mici (obstruarea ramurilor subsegmentare de diverse grade, uneori greu evidențiabile).

Considerăm utilă descrierea TEP de importanță medie, cu evoluție acută, dar nu extrem de gravă, după modelul acesteia putîndu-se aprecia, ținînd seama de considerațiile făcute, și celelalte forme de TEP.

La bolnavii care n-au avut în trecutul apropiat antecedente pulmonare, apariția brutală a unei dureri toracice unilaterale, însoțită de po-

Scanned with OKEN Scanner

lipnee, tuse, ascensiune termică, tahicardie și o scădere ușoară a tensiunii arteriale sistemice, ne orientează spre diagnosticul de TEP.

Durerea, simptomul cel mai frecvent (între 62 și 84% din cazuri), se caracterizează prin lateralitatea ei și tăierea respirației. O durere mediană, de tip anginos, orientează diagnosticul mai curînd spre un puseu de insuficiență coronariană sau de infarct miocardic. Forma anginoasă a TEP, după cum s-a mai spus, este cu totul excepțională (Sharma și Sasahara). Chiar la coronarieni, producerea unei TEP nu mărește de obicei ischemia preexistentă.

Dispneea este consecutivă hipoxiei determinate de reducerea patului vascular și producerii bronhospasmelor, iar intensitatea ei este în strînsă dependență de mărimea trunchiului arterial obstruat.

Tusea este mai puțin semnificativă. *Sincopa* este destul de frecventă (22%) mai cu seamă în TEP masive. Mai tîrziu, apariția altor modificări morfo-funcționale traduce apariția infarctului pulmonar.

Datele examenului fizic, cardiac și pulmonar în momentul producerii TEP sînt reduse iar uneori pot lipsi. Această negativitate este un argument indirect foarte important în favoarea diagnosticului de TEP. Se pot constata însă, în funcție de gravitatea emboliei, angorjarea jugularelor și creșterea presiunii venoase sistemice. O examinare clinică mai atentă permite uneori depistarea trombozei venoase periferice.

Examenul cordului poate evidenția, pe lîngă tahicardie, apariția galopului drept presistolic și accentuarea celui de al doilea zgomot la nivelul emergenței arterei pulmonare. Pe electrocardiogramă se găsesc unele anomalii ca devierea axială dreaptă, aspectul Si Q3, bloc de ramură dreaptă incomplet, tulburări de repolarizare în derivațiile precordiale drepte, tulburări de ritm auricular, care în contextul clinic pot fi semnificative și mai cu seamă dacă anterior bolnavii nu se știau suferinzi cardiaci.

Investigațiile paraclinice pulmonare necesare în TEP sînt în primul rînd cele radiologice, efectuate pe cît posibil în aceeași zi cu cele scintigrafice. Aceste investigații sînt nenocive și deosebit de orientative. Este uneori utilă și de asemenea nenocivă echotomografia pulmonară.

În cazuri de incertitudine sau în cazuri majore, cînd se pune problema localizării embolului, pentru rezolvare pe cale chirurgicală, se recomandă angiopneumografia.

Examenul radiologic. În TEP pură, necomplicată de infarct pulmonar sau pleurezie, semnul lui Westermank are o semnificație deosebită, dar se întîlnește numai în cazul interesării ramurilor foarte mari ale arterei pulmonare. Acest semn constă în amputarea unei ramuri arteriale pulmonare, de obicei lobare, cu hipertransparența parenchimului subiacent. Deseori se constată însă numai lărgirea unei artere pulmonare, care se termină în coadă de ridiche de lună, cu hipovascularizarea teritoriului respectiv.

Scintigrafia pulmonară vasculară, efectuată în 4 incidențe, este deosebit de valoroasă. Ea pune în evidență teritoriile neperfuzate, care corespund trunchiurilor arteriale obstruate, fapt verificat prin angiopneumografie.

Imaginea scintigrafică obținută în TEP este în primul rînd o reprezentare anatomică a teritoriilor neperfuzate, dar poate fi, de asemenea, și o reprezentare a perturbărilor fiziologice produse de TEP. Trebuie amintit că eliberarea serotoninei, histaminei și prostaglandinei plachetare con-

Scanned with OKEN Scanner

duc la o diminuare a complianței și provoacă o vasoconstricție care mărește hipoperfuzia și în teritoriile adiacente. De asemenea, diminuarea presiunii arteriale a CO_2 în teritoriul respectiv antrenează o bronhoconstricție (reflexul Severinghaus) care împinge ventilația la distanță de zona neperfuzată.

Imaginile scintigrafice nu sînt patognomonice și, neinterpretate într-un context radio-clinic, nu permit decît suspiciunea de TEP, aceleași imagini putînd fi date de multe alte boli pulmonare, ca BPOC, cancerul pulmonar, bronșiectaziile ș.a. Alterările de perfuzie merg de la o hipofixare heterogenă pînă la o lacună completă, localizată, deseori cu un caracter topografic mai mult sau mai puțin precis. Diagnosticul de mare probabilitate al TEP se bazează, în ordinea descrescîndă, pe mărimea zonelor reci (a lacunelor), pe pluralitatea lacunelor în cei doi plămîni, cu toate că sindromul clinic este unilateral și pe modificarea în timp a locului și formei lacunelor, datorită fie echilibrării perturbărilor fiziologice amintite, fie segmentării embolului și migrării lui în alte teritorii. Localizările preferențiale ale TEP sînt în lobul inferior drept (36,9%), în lobul inferior stg. (31,1%), în lobul mediu și/sau lingula (17,9%), iar în lobii superiori se întîlnesc mai puține localizări (14,9%). Scintigrafia perfuzională are anumite limite în detectarea TEP. O regiune neperfuzată de 2—3 cm întindere, sau situată în mijlocul parenchimului, nu este evidențiată. Incidențele de profil în TEP sînt întotdeauna necesare, precizîndu-se astfel numărul, sediul și întinderea leziunilor, ajutînd în mare măsură la efectuarea diagnosticului diferențial. Fiind o metodă cuantificabilă, permite urmărirea repermeabilizării teritoriului ischemiat.

Scintigrafia ventilatorie (metoda prin *inhalare de microparticule* coloidale sau proteinice, marcate cu technețium 99 m sau indium 113 m, sau metoda cu *gaze radioactive* ca I, SO_2, xenon 133) arată că ventilația este normală la bolnavii cu TEP, exceptînd cazurile unde TEP survine la suferinzii cronici de BPOC.

Echotomografia s-a dovedit și ea utilă în diagnosticul TEP din apropierea peretelui toracic. Joyner a demonstrat că există o penetrabilitate crescută a ultrasunetelor în plămînii cîinilor la care s-au realizat diferite embolii cu coaguli autologi. Identificarea exactă, ultrasonică, a zonelor ischemiate experimental a fost concordantă cu datele histopatologice, în 99% din experiențele efectuate pe 21 animale. Budee și colab. au obținut rezultate similare prin producerea de TEP experimentale la oi.

Pentru examinarea unui bolnav suspect de TEP, se ajustează fasciculul standard de ultrasunete, ca să dea pe o lungime de 2 cm o gamă completă de ecouri tip A, sonda fiind plimbată într-un spațiu intercostal deasupra plămînului normal. După stabilirea acestui parametru, se plimbă sonda deasupra zonei ischemiate de embolul pulmonar. Se constată o extindere a ecourilor puternice pe lungimi mari, între 5—9 cm, pînă să atingă linia bazală. Fundamentați pe o experiență de aproximativ 500 bolnavi studiați, prin această metodă, Joyner și colab. (1977) raportează că numai în 2 cazuri de TEP certă au obținut echograme normale. Dacă în infarctul pulmonar rezultatul ultrasonic poate fi ușor înțeles, în TEP rezultatele obținute au dat naștere la discuții. După Joyner descreșterea în conținut aerian a teritoriilor embolizate pare să explice aspectul de ecou anormal profund. Critica ce se poate aduce metodei constă în faptul că imaginea echografică în TEP nu diferă prea mult de cea pro-

Scanned with OKEN Scanner

dusă de o altă boală pulmonară cu localizare periferică. Analizate singular, echogramele pot fi considerate deseori ca fals pozitive, dar interpretate într-un context radio-clinic, de altfel ca și scintigrafiile pulmonare, aduc un aport semnificativ în diagnosticul emboliei pulmonare. Metoda echografică are avantajul că poate fi realizată mai ușor chiar decît scintigrafia pulmonară, fără riscuri, chiar la bolnavii critici, și este incomparabil mai ieftină față de o scintigrafie pulmonară. Metoda poate fi utilizată în serviciile de chirurgie, chiar la patul bolnavilor, ca investigație de screening a TEP.

Angiografia pulmonară este metoda care permite explorarea vascularizației pulmonare pînă la ramurile periferice cu un diametru de 2 mm. Prin injectări hiperselective se pot depista alterările vasculare chiar pe vasele cu diametrul de 1,5 mm. Din punct de vedere angiopneumografic semnele întîlnite în TEP se împart în două categorii: de certitudine (morfologice) și de probabilitate (fiziologice).

Semnele morfologice sînt patognomonice și sînt reprezentate: a) de lacuna intravasculară (produsul opac înconjoară embolul care este transparent la razele X), și b) de amputarea arterială cu dispariția ramurilor colaterale.

Semnele fiziologice, adesea neconcludente, constau în diminuarea localizată a vascularizației (oligohemie), în asimetria opacifierii și prelungirea timpului de opacifiere arterială în special a lobarelor inferioare. Aceste semne capătă o semnificație diagnostică numai dacă plămînii, anterior episodului clinic specific, erau normali.

Totuși și această metodă, care este mai greu de realizat, care implică unele riscuri și nu este repetabilă decît extrem de rar, nu este totdeauna concludentă. Dalen a găsit astfel pe 274 angiografii, în 89 cazuri semne de certitudine de TEP, în 94 cazuri a putut elimina cu certitudine diagnosticul de TEP, în 22 putea fi probabil, iar în 42 cazuri era franc îndoielnic. În cazurile îndoielnice scintigrafia combinată, vasculară și inhalatoare, repetate, s-au dovedit mai utile, contribuind la lămurirea acestor cazuri.

Studiul gazelor sanguine s-a dovedit util în formele îndoielnice. Hipoxemia insuficient corijabilă prin respirație în oxigen pur, asociată cu normo- sau hipocapnie, este într-un fel caracteristică TEP. Bineînțeles trebuie eliminată orice cauză de efect shunt, cum ar fi pneumopatiile acute, care se însoțesc de un tablou asemănător al gazometriei sanguine.

Dozările biologice arată creșteri ale LDH, SGOT și bilirubinemiei, dar nu sînt specifice.

Cateterismul cardiac drept permite urmărirea evoluției TEP și efectuarea unui prognostic. Microcateterismul nu este orientativ decît dacă presiunea arterială pulmonară medie depășește 20 mm Hg, și numai în absența oricărei modificări a presiunii capilare sau a unei patologii cardio-pulmonare preexistente. Valorile peste 30 mm Hg sugerează o obstrucție de peste 50% a patului vascular pulmonar.

În afara formelor medii de TEP, al căror tablou clinico-radiologic a fost descris mai sus, există forme supraacute, extrem de grave, determinate fie de embolii masive, fie de embolii succesive, moartea survenind foarte rapid, extrem de rar lăsînd un timp pentru o intervenție chirurgicală utilă. Tabloul clinic este dominat de starea de șoc, cu paloare, an-

Scanned with OKEN Scanner

xietate, căderea tensiunii arteriale, creşterea rapidă a tensiunii venoase şi cu o semiologie normală pulmonară.

Există însă şi numeroase forme minore de TEP cu tablouri clinice, radiologice şi scintigrafice nesigure, aşa cum s-a demonstrat experimentul cu coaguli mici autologi, marcaţi radioactiv.

TRATAMENTUL TEP

Tratamentul de bază trebuie să fie cel medical, fie că este vorba de heparinoterapie clasică, fie de trombolitice.

Se poate aplica un tratament heparinic discontinuu, prin administrarea a 5 000—6 000 u. la 4 ore sau 7 500—10 000 u. la 6 ore, pînă cînd probele de coagulare arată valori ce denotă alungirea parametrilor de 2—2,5 ori faţă de cele normale.

O altă tehnică constă în administrarea i.v. continuă a heparinei. Salzman şi col. au constatat o frecvenţă semnificativ mai mică a accidentelor hemoragice faţă de tratamentul intravenos discontinuu. Se injectează i.v. o doză de încărcare de 3 000—4 000 u. heparină, urmată de o perfuzie cu un debit de 1 000 u/oră (ar fi utilă o pompă care să asigure un debit constant). După cîteva ore se impune investigarea coagulării pentru a ajusta posologia, în aşa fel ca să se menţină alungirea parametrilor între 2—2,5 valorile normale (20—25 min pentru timpul de coagulare prin tehnica lui Lee şi White, sau 60—80 s pentru timpul de cefalină-kaolin). Se administrează 7—8—10 zile, apoi se utilizează anticoagulantele orale. O anticoagulare eficace pe cale orală necesită doze capabile să lungească timpul Quick de 2—2,5 ori. O doză de încărcare cu antivitamine K nu trebuie efectuată deoarece se riscă producerea unei depresiuni excesive a factorului VII şi provocarea unei hemoragii. Trebuie acordată atenţie medicamentelor care se mai administrează concomitent, unele fiind capabile să majoreze, altele să inhibe acţiunea antivitaminei K asupra coagulării (barbituricele, salicilaţii etc.).

Tromboliticele sînt medicamente care accentuează fibrinoliza fiziologică şi cuprind streptokinaza (SK), urokinaza (UK), tromboclaza (CY-58) şi brinaza. Ele acţionează asupra plasminogenului, transformîndu-l în plasmină, enzimă proteolitică ce acţionează asupra fibrinei. Sharma şi Sasahara arată că, la bolnavii trataţi cu UK timp de 12 ore, rezoluţia TEP este mai rapidă şi mai importantă decît a celor trataţi 24 ore numai cu heparină. Dintr-un studiu randomizat privind acţiunea heparinei, a UK şi a SK în TEP acute, administrate timp de 12 sau 24 ore, a reieşit că atît UK cît şi SK sînt superioare net heparinei, dar între ultimele două nu există o diferenţă semnificativă. Acţiunea majoră a trombolitícelor s-a produs în special în primele 12 ore.

Analizîndu-se apoi acţiunea UK şi a SK numai în TEP masive, prin urmărirea scintigrafică a repermeabilizării vasculare şi prin măsurarea coborîrii hipertensiunii pulmonare, s-a constatat o diferenţă semnificativă în favoarea UK. Doza iniţială de trombolitice (SK şi UK) este cuprinsă între 200 000 şi 500 000 U, apoi se asigură o doză în jur de 100 000 U pe oră, putîndu-se administra 2—2,5 milioane u/12—24 h.

Tromboclaza este un produs de origine placentară şi se administrează intravenos 2 000 U la 8 ore timp de 3—4 zile. Brinaza, un extract din

Scanned with OKEN Scanner

Aspergillus oriyzae, se administrează i.v. cîte 500—100 ml din concentrația 1 mg/ml în apropierea trombilor la 4 ore interval, timp de 1—2 zile.

Tratamentul chirurgical al TEP înseamnă efectuarea unei embolectomii de urgență. Trendelenburg (1907) a efectuat prima intervenție de acest gen, în condițiile unei chirurgii grele, fără intubație, fără asistare respiratorie. Astăzi, această embolectomie se poate face de urgență, fie fără circulație extracorporeală (CEC) cînd nu dispunem de timpul necesar pentru efectuarea CEC, fie după instalarea CEC. Datorită hemoragiei și/sau stopului cardiac, în intervențiile fără CEC, rezultatele sînt nesatisfăcătoare. Dintr-un lot de 1 026 bolnavi cu TEP postoperatorie, numai la 16 s-a încercat embolectomia fără CEC și din aceștia doar 8 au supraviețuit.

Prin punerea la punct a CEC (Sharp, Cooley, Bell, 1961) s-a putut efectua embolectomia în condiții mai bune și cu rezultate încurajatoare. În primul rînd statisticile globale numără deja sute de cazuri cu supraviețuiri între 50 și 70% din cazuri (Binet și Marion, 1977).

Circulația extracorporală stabilită între cele două cave și aortă oferă toate avantajele pentru un tratament corect. Ea permite deschiderea și explorarea corectă, nu numai a arterei pulmonare și a ramurilor sale, dar și a cordului drept și a cavelor.

În unele cazuri de TEP repetate se impune obliterarea cavei inferioare, sub venele renale, fie prin ligaturare, fie prin punerea unui „clip" chirurgical perivascular, fie prin introducerea unei umbrele, tip Mohin-Uddin, intraluminal.

Obliterarea cavei se face în cazul contraindicațiilor intervențiilor chirurgicale pe torace, precum și în cazul contraindicațiilor tratamentului anticoagulant: hipertensiuni arteriale severe cu retinopatie în stadiul III sau IV, leziuni hemoragice în sfera digestivă sau genito-urinară, insuficiență hepatică sau renală grave și existența unei coagulopatii necompensate prin deficit în factorii de coagulare.

În orice caz trebuie spus că gama tratamentelor medicale și chirurgicale ale TEP a crescut destul de mult și, în fața chiar a cazurilor grave, trebuie luată într-un timp cît mai scurt o atitudine medicală și/sau chirurgicală, cît mai adecvată, prognosticul acestei boli fiind azi mult mai bun.

III. INFARCTUL PULMONAR (I.P.)

Cel mai adesea TEP se resorb, în special cele care interesează vasele mici, fie prin activitatea fibrinolitică spontană a organismului, fie în urma tratamentului anticoagulant sau fibrinolitic administrat. Multe cheaguri diminuează treptat și se plachează pe peretele vascular, formînd o bandă fibroasă, subțire, greu de identificat chiar anatomopatologic.

În aproximativ 10—15% din cazurile de TEP, după 18—24 ore de la producerea TEP se constituie însă infarctul pulmonar descris de Laennec. El poate fi unic sau multiplu, de volum variabil de la 0,5—10 cm pînă la interesarea unui lob sau și mai mult, în raport cu arterele pulmonare obstruate.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA

Căderea presiunii sanguine în zona obstruată favorizează un aflux de sînge din teritoriile vecine. Sîngele venos refluează pasiv în teritoriul embolizat, mai ales la cardiacii care prezentau, anterior emboliei, o hipertensiune venoasă pulmonară.

De asemenea, reţeaua arterială capilară bronşică (marea circulaţie) anastomozată cu reţeaua arterei pulmonare intervine în producerea infarctului, iar sistemul neuro-vegetativ joacă un rol important care este demonstrat prin numeroase experienţe pe animale. Uneori infarctul pulmonar este însoţit de o pleurezie hemoragică.

Anatomopatologic, I. P. are aspectul unei trufe de culoare negricioasă sau roşu închis.

STRUCTURA MORFOLOGICĂ

În stadiul recent, I. P. este umed pe secţiune, imprecis delimitat, cu o zonă de congestie şi de edem periferic. Deci, în această fază I. P. are 3 zone: centrală de aspect negru sau roşu închis, mijlocie de un roşu mai deschis şi periferică de culoare mai mult gălbuie.

Infarctul vechi, stabilizat, are o suprafaţă uscată şi de consistenţă fermă. Focarul nu crepită şi cade la fundul apei.

Forma I. P. este triunghiulară, conică sau piramidală, cu baza la pleură, dar uneori este rotundă sau ovoidă mai ales cînd este situată central. Imaginea radiologică este superpozabilă formei anatomice, dacă nu survine pleurezia hemoragică.

Microscopic, în primele două zile alveolele sînt pline de sînge, fără distrucţia pereţilor. După două zile începe necroza pereţilor alveolari şi apariţia de leucocite, celule macrofagice încărcate cu granulaţii pigmentare, care pot fi găsite uneori şi în expectoraţie. Toate vasele sanguine, bronhiile şi septurile alveolare sînt pline de sînge.

Cînd I. P. este subcortical, reacţionează şi pleura, fie printr-o simplă hiperplazie sau proces edematos localizat, fie printr-un exsudat fibrinos cu multe eozinofile, fie printr-un revărsat hemoragic.

Leziunile pulmonare de infarct se organizează progresiv începînd din a 2-a săptămînă. Resorbţia completă este rară, cel mai adesea formîndu-se o cicatrice fibroasă, în bandă, sau în bloc, în acest caz simulînd aspectul unui focar de pneumonie cronică.

ASPECTUL CLINIC

Debutul bolii este pseudo-pneumonic, cu hemoptizii sau spute hemoptoice, cu suflu tubo-pleural şi semne stetacustice de condensare parenchimatoasă cu sau fără revărsat pleural. Radiologic se constată diverse opacităţi, în piramidă, trunchi de con, în pară, rachetă, semilună, unilateral sau chiar bilateral. Aceste imagini pot fi însoţite de reacţii pleurale cu obstruarea sinusurilor costodiafragmatice, de obicei unilaterale.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul se bazează pe fixitatea imaginilor pulmonare, dar mai cu seamă pe aspectul scintigrafiei pulmonare care evidențiază o zonă mută în teritoriul respectiv, angiografia putînd evidenția stopul arterial.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu focarele infecțioase pulmonare (pneumonii, pneumopatii gripale) iar în cazul pleureziilor, cu pleureziile neoplazice (evoluție mai trenantă), cu cele virale, tuberculoase, de origine nedeterminată, iar uneori cu colecțiile subdiafragmatice.

Tratamentul de bază este cel al tromboemboliilor la care se adaugă antibioticele pentru a se evita transformarea infarctelor în focare infecțioase. Totodată se administrează și o medicație simptomatică în funcție de acidoza metabolică (bicarbonat de sodiu sau Tham), în funcție de gradul hipoxemiei (oxigen) și al stării de colaps (medicație vasopresivă).

IV. CONSECINȚELE TARDIVE ALE TEP

După accidentul tromboembolic perfuzia pulmonară se poate uneori normaliza, iar alteori se poate agrava, în special în TEP cronicizată și recidivată, generînd cordul pulmonar cronic tromboembolic (CPCTE).

Recuperarea patului arterial pulmonar se poate aprecia în condiții ușoare și sub aspect cantitativ prin scintigrafii pulmonare repetate. Se constată în genere că recuperarea majoră, indiferent de tratamentele aplicate (heparină sau trombolitice) se produce în primele 3 luni. Persistența unor tulburări de perfuzie după acest interval reduce extrem de mult șansele de ameliorare, iar dacă patul capilar este obstruat într-o proporție de 60% se produce o creștere a presiunilor arteriale pulmonare cu consecințe asupra cordului drept. Tow și Wagner, urmărind 69 bolnavi cu TEP, au constatat o recuperare totală la 67% din bolnavii cu TEP mică, la 38% din cei cu TEP mijlocie și doar la 20% din cei cu TEP masivă.

În cadrul CPC, care este generat de multiple afecțiuni pulmonare, maladia tromboembolică este incriminată totuși într-o proporție mică și anume în jur de 10% din cazurile de CPC. Doi factori favorizează indiscutabil survenirea lui, și anume, gravitatea emboliei inițiale și recidiva accidentului embolic, factori care contribuie la creșterea presiunii arteriale pulmonare sistolice. În general bolnavii cu CPCTE au avut această presiune peste 40 mm Hg în cursul emboliei pulmonare. Formele clinice ale CPCTE au fost studiate de Chiche, Lenegre și Gerbeaux și au fost grupate în forme obișnuite și atipice.

Din prima categorie fac parte:

— dispneea de efort izolată fără sindrom de hipertensiune arterială pulmonară, cu probe ventilatorii normale, scintigrafie vasculară alterată și hipoxemie cu hipocapnie la proba de efort;

— hipertensiunea arterială complicată sau nu cu o insuficiență cardiacă, a cărei evoluție este presărată cu accidente tromboembolice (3% din cazuri);

— hipertensiune arterială pulmonară, cu elemente ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă, dar fără semne venoase și fără accidente dispneice paroxistice (1/4 din cazurile de CPTE), scintigrafia pulmonară și eventual angiopneumografia permițînd diferențierea de hipertensiunea arterială pulmonară primitivă.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul CPCTE în general este rezervat, decompensarea lui putîndu-se produce în împrejurările cele mai variate, cu o mortalitate relativ ridicată între 2,5 ani şi 5 ani de la debutul clinic al bolii. Au fost raportate totuşi supravieţuiri şi peste 10 ani de la apariţia primelor semne de CPCTE.

În privinţa tratamentului CPCTE, trebuie spus că cel mai bun este cel preventiv, deoarece, după instalarea hipertensiunii arteriale pulmonare, tratamentele sînt doar paliative şi nu diferă cu nimic faţă de tratamentele obişnuite ale CPC determinate şi de alte afecţiuni, în special de BPOC.

BIBLIOGRAFIE

1. Acar J., Puyfontaine O. et Auperin A., *Consequences lointaines des embolies pulmonaires multiples*, Rev. Prat, 1977, 27, 31, 2049—2062.
2. Alderson Ph. O., Line B. R., *Scintigraphic evaluation of regional pulmonary ventilation*, Seminars în Nucl. Med., 1980, X, 3, 218—242.
3. Anastasatu C., Brăileanu A., Pop T., *Scintigrafia pulmonară*, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
4. Barcan Fl., Kercea V., Caracas Paula., *Unele aspecte clinice şi radiologice ale infarctului pulmonar*, Ftiziologia, 1972, XXI, 6, 617.
5. Berceanu Şt. (sub redacţie), *Hematologia*, Edit. medicală, Bucureşti, 1978.
6. Bignon J., André Bougaran H., Brouet G., *Étude autopsique, angiographique, des thromboembolies pulmonaires en reanimation respiratoire*, Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 597.
7. Binet J. P., Langlois J., Planché J. F., Conso Cl., Bouvier M. et Razafinombana A., *La place du traitement chirurgical de l'embolie pulmonaire aigue massive*, Rev. Prat. 1977, 27, 31, 2041—2047.
8. Brînzeu P., Athanasescu I., Ştefănovici B., *Tromboza venoasă a membrelor inferioare*, Edit. medicală, Bucureşti, 1957.
9. Bourgeois P., Darnis Fr., Koun A. G., Beron R., *Pathologie respiratoire I, II (Documents pour la préparation de l'internat)*, L'expansion scientifique française, Paris, 1973
10. Burnea D., Brăileanu A., Caracaş Paula., *Tulburări scintigrafice pulmonare în condiţiile clinice generatoare de cord pulmonar cronic şi hipertensiune arterială pulmonară*, Comunicare la Consfătuirea despre „Insuficienţa respiratorie pneumogenă. Cordul pulmonar cronic", Mai 1971, Craiova.
11. Burnea D., *Tratamentul tromboembolismului pulmonar*, Revista Produse Farmaceutice, 1978, Bucureşti.
12. Castaigne A., *Pour la pratique... on retiendra...* Rev. Prat. 1977, 27, 31, 2063—2065.
13. Chrétien J., *Abrégé pneumologie*, Edit. Masson, Paris, New York, Barcelone, Milan, 1976.
14. Denolin H., *L'embolie pulmonaire*, Edit. Masson, Paris, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

15. Fiessinger J. N., Juillet Y., Housset, *Cause et prévention des embolies pulmonaires. La réhabilitation des thromboses veineuses profondes*, Rev. Prat., 1977, 27, 31, 1985—1991.
16. Francoual M., *Physiopathologie des embolies pulmonaires*, Rev. Prat. 1977, 27, 31, 1981—1983.
17. Gherasim Leonida, *Contribuții la studiul tromboemboliilor pulmonare la cardiaci*, Teză IMF București, 1968.
18. Jardin F. et Kahn J. C., *L'embolie pulmonaire grave aigue. Clinique et attitude pratique*, Rev. Prat. 1977, 27, 31, 2023—2027.
19. Lepădat P., Burnea D., Galbenu P., *Tromboembolismul pulmonar. Infarctul pulmonar*, Edit. Medicală, București, 1977.
20. Marion P., Binet P. K., *Embolies pulmonaires*, Ed. Masson, Paris, 1974.
21. Mogoș Gh. *Tromboze și embolii în bolile cardio-vasculare*, Ed. științifică și enciclopedică, București, 1975.
22. Moretti J. L. et Vasile M., *Diagnostic scintigraphique et angiographique de l'embolie pulmonaire*, Rev. Prat. 1977, 27, 31, 2009—2019.
23. Neuman R. D., Dirk Sostman H., Gottschalk A., *Current status of ventilation-perfusion imaging*, Seminars in Nucl. Med., 1980, X, 3, 198—217.
24. Nichols A. B., Beller G. A., Cochiari S., Mekusick K. A., Strauss W., *Detection of pulmonary emboly by position imaging of inhaled ^{15}O — labeled Carbon Dioxide*, Seminars in Nucl Med., 1980, X, 3, 252—258.
25. Nicolaides A. N., *Thromboembolism. Etiology, Advances in prevention and management*, Edit. University Park Press. Baltimore, 1977.
26. Sharma G. V. R. K. et Sasahara A. A., *Le traitement des embolies pulmonaires*, Rev. Prat, 1977, 27, 31, 2031—2039.
27. Taplin G. V., Hayes M., *Lung imaging with radioaerosols for the assessment of airway disease*, Seminars in Nucl. Med., 1980, X, 3, 243—251.
28. Witchitz S., *Diagnostic de l'embolie pulmonaire aigue*, Rev. Prat. 1977, 27, 31, 1995—2005.

Scanned with OKEN Scanner

10

HIPERREACTIVITATEA BRONȘICĂ

Prin hiperreactivitate bronșică se înțelege răspunsul bronhoconstrictor exagerat al căilor aerifere la o varietate de stimuli fizici, chimici și farmacologici care, administrați cu aceeași intensitate ori în aceeași doză la subiectul normal, nu provoacă îngustarea spastică a conductelor aerifere ori nu determină decît o ușoară bronhoconstricție.

Hiperreactivitatea bronșică este caracteristică bolnavilor de astm bronșic, dar este de asemenea frecvent întîlnită la cei cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, cu rinită alergică ori în urma virozelor respiratorii.

Hiperreactivitatea bronșică a fost menționată pentru prima dată în literatură de Alexander și Paddock, care au observat crize de astm după administrarea subcutanată de pilocarpină la astmatici, dar nu și la normali; ei le-au atribuit bronhoconstricției, pentru că erau jugulate de adrenalină. Weiss și colab. au provocat crize bronhospastice obiectivate prin scăderea capacității vitale, administrînd mici cantități de histamină în perfuzie la astmatici; la subiecții normali, histamina nu a generat nici crize și nici micșorarea capacității vitale, chiar dacă a fost administrată în doze destul de mari pentru a provoca scăderea presiunii arteriale.

Alte cercetări au relevat hiperreactivitatea bronșică a astmaticilor la substanțe colinergice precum acetilcolina, metacolina, carbacolul, ca și la serotonină, bradikinină și prostaglandină $F_2\alpha$; s-a arătat de asemenea că efortul muscular, mișcările ventilatorii rapide (atît inspiratorii, cît și expiratorii), inhalația de aer rece sau de praf pot provoca bronhoconstricție la persoanele susceptibile. Îngustarea căilor aerifere provocată de toți acești stimuli este, în primul rînd, rezultatul constricției mușchiului neted bronșic; în favoarea acestei explicații pledează instalarea ei rapidă și cedarea tot atît de promptă în urma administrării de substanțe β-adrenergice, care — după cum se știe — sînt relaxante ale mușchiului neted bronșic; totuși, trebuie menționat și rolul jucat de edemul mucoasei canalelor aerifere și de obstrucția prin mucus a acestora.

Se poate considera că hiperreactivitatea bronșică a început să fie studiată riguros odată cu introducerea măsurătorilor obiective ale funcției respiratorii a plămînilor în evaluarea variației calibrului bronșic. De acest moment sînt legate numele lui Dautrebande și al lui Tiffeneau, care au elaborat primele teste de provocare nespecifică pentru studiul hiperreactivității bronșice. În ultimele decenii au fost conturate mecanismele de

Scanned with OKEN Scanner

producere, precum și metodele de diagnostic și evaluare clinică a acestei condiții particulare. Prezentarea lor succintă face obiectul referatului de față.

MECANISMELE HIPERREACTIVITĂȚII BRONȘICE

Răspunsul exagerat al mușchiului neted bronșic la stimulii menționați mai sus poate să depindă de:

— gradul de obstrucție bronșică inițială,
— modificarea structurală și funcțională a mușchiului neted bronșic,
— perturbarea reglării autonome a calibrului bronșic,
— lezarea epiteliului bronșic.

a. *Gradul de obstrucție bronșică inițială* pare să fie în relație directă cu gradul hiperexcitabilității bronșice, potrivit majorității autorilor care au studiat fenomenul. Hiperreactivitatea apare mai mare cînd calibrul bronșic inițial este mai mic, pentru că rezistența la fluxul de aer — pe ale cărei modificări se sprijină evaluarea — crește mult mai mult în cazurile în care preexistă o îngustare a conductelor, decît în absența acesteia (rezistența la flux fiind invers proporțională cu puterea a patra a razei conductului — în condițiile unui flux de aer laminar — micșorarea razei unui conduct deja îngustat va determina o creștere mai mare a rezistenței decît îngustarea unui canal aerifer neobstruat). La aceasta contribuie și modalitatea de exprimare a hiperreactivității: cînd parametrul ales pentru a obiectiva variația calibrului sub acțiunea unui stimul bronhoconstrictor este VEMS, exprimarea variației lui în procente din valoarea inițială va furniza — la variație absolută egală — valori procentuale cu atît mai ridicate cu cît VEMS inițial este mai mic. Cu toate acestea, mărimea obstrucției inițiale nu explică diferențele mari de reactivitate bronșică observate la indivizi cu valori inițiale ale rezistenței la flux foarte asemănătoare și nici răspunsul bronhoconstrictor foarte important observat deseori la bolnavi de astm bronșic aflați în perioada de remisiune clinică și funcțională, sau la subiecți normali care au suferit cu puțin timp înainte o viroză a căilor aeriene superioare, la care rezistența la flux inițială se situa în limitele de variație normală.

b. *Modificarea structurală și funcțională a mușchiului neted bronșic.* Hiperreactivitatea bronșică a astmaticului și a unora dintre bolnavii cu BPOC ar putea fi atribuită hiperplaziei și hipertrofiei mușchiului neted bronșic, observate în aceste condiții morbide: o masă musculară mai mare poate provoca o îngustare mai marcată a lumenului. Dar alterarea structurală a mușchiului bronșic nu poate explica hiperreactivitatea constatată tranzitoriu la indivizi normali în convalescență după o viroză respiratorie ori la subiecți expuși accidental la ozon, pentru că masa musculară nu poate să crească într-un interval atît de scurt.

Modificări funcționale ale mușchiului neted par să explice mai bine hiperreactivitatea bronșică. S-a sugerat că aceasta ar putea fi datorită inhibiției acetilcolinesterazei din mușchi, dar sînt necesare studii în continuare înainte de a putea formula o concluzie.

c. *Perturbarea reglării autonome a calibrului bronșic.* Hiperreactivitatea bronșică poate fi urmarea unei creșteri a activității parasimpatice sau α-adrenergice ori a unei diminuări a activității β-adrenergice, ori a activității inhibitorii neadrenergice.

Scanned with OKEN Scanner

Excitarea electrică a capătului periferic al *nervului vag* secționat determină bronhoconstricție prin eliberarea de acetilcolină la nivelul terminațiilor postganglionare în mușchi. Rolul acetilcolinei este dovedit de faptul că răspunsul bronhoconstrictor este potențat de inhibitori ai acetilcolinesterazei, iar faptul că atropina blochează răspunsul denotă că procesul se desfășoară la nivelul căilor colinergice postganglionare (atropina blochează aceste căi). Impulsul bonhoconstrictor transmis pe calea nervilor vagi este distribuit în bronhiile mici, dar nu ajunge în bronhiole și nici în ducturile alveolare. Faptul că, la unii astmatici și la unii bronșitici, atropina determină o bronhodilatație echivalentă ca intensitate cu cea provocată de agoniștii β-adrenergici, sugerează că mărirea tonusului mușchiului neted bronșic în aceste boli ar fi rezultatul unei creșteri a activității nervoase vagale.

Aceasta din urmă poate fi provocată reflex prin excitarea căilor senzoriale fie de către impulsuri plecate direct din sistemul nervos central, fie ca efect al stimulării chiar a căilor eferente vagale.

Reflexe bronhoconstrictoare pot fi generate de stimularea numeroșilor receptori situați în nas, laringe și plămîni, ca și a chemoceptorilor și baroceptorilor din diverse sedii. Stimularea receptorilor situați chiar în căile aerifere determină unul dintre cele mai puternice reflexe bronhoconstrictoare. Acești receptori sînt dispuși la nivelul joncțiunilor dintre celulele epiteliale și sînt excitați de agenți mecanici, chimici și de medicamente ca histamina (receptori de „iritație"); stimularea lor provoacă bronhoconstricție reflexă pe calea fibrelor eferente vagale. Intensitatea bronhoconstricției reflexe poate fi diminuată ori crescută prin intervenția diferitelor mecanisme de feed-back: de exemplu, stimularea receptorilor din bronhii provoacă bronhoconstricție reflexă, care la rîndul ei excită acești receptori.

Rolul impulsurilor plecate din sistemul nervos central este cel mai bine exemplificat de efectele bronhoconstrictoare ale stărilor emotive la astmatici; impulsurile centrale se transmit prin sistemul parasimpatic: bronhoconstricția declanșată de stimuli psihologici este abolită de antagoniști colinergici.

Hiperreactivitatea bronșică mai poate fi provocată de acțiuni asupra ganglionilor motori vagali sau asupra oricărei porțiuni a căii postganglionare.

Deși rolul căilor eferente parasimpatice în determinarea hiperreactivității bronșice (cel puțin la unii pacienți) pare dovedit, mecanismul intim de acțiune nu este cunoscut. De vreme ce toți agenții (chimici, fizici, farmacologici) care pot genera bronhospasm stimulează receptorii din căile aeriene și produc contracția mușchiului neted bronșic prin reflex vagal, s-a presupus că lezarea epiteliului bronșic ar fi prima etapă în constituirea stării de hiperreactivitate, etapă care s-ar solda cu sensibilizarea receptorilor situați în epiteliul căilor aerifere. S-a arătat că în perioada activă a unei viroze respiratorii — în care epiteliul bronșic este lezat — aerosolii de histamină dau naștere unui spasm bronșic intens și că răspunsul bronșic revine la normal după cîteva săptămîni odată cu vindecarea leziunii. Cum administrarea de atropină împiedică apariția bronhospasmului la histamină, s-a considerat că nu este vorba de un acces mai ușor al histaminei la celula musculară, ci de intervenția unui arc reflex pe calea vagală.

Scanned with OKEN Scanner

În sfîrșit, modificări la nivelul căii eferente vagale pot da naștere unui răspuns bronhomotor exagerat.

Sistemul nervos simpatic nu trimite fibre nervoase la mușchiul neted bronșic (sau cel puțin încă nu s-au putut pune în evidență fibre adrenergice la mușchiul neted). Rolul lui ar fi exercitarea unui tonus dilatator discret, care dispare (determinînd o ușoară creștere a rezistenței la flux) cînd se secționează nervii simpatici toracici.

Rolul sistemului nervos simpatic în producerea hiperreactivității bronșice este departe de a fi clarificat. Tot ce se poate spune deocamdată este că administrarea unui blocant β-adrenergic (propranolol) ar provoca — cel puțin la unii astmatici — un efect bronhoconstrictor, atribuit faptului că agentul blocant suprimă frenarea activității parasimpatice de către sistemul simpatic: bronhoconstricția poate fi împiedicată, dacă se efectuează vagotomia ori se administrează atropină. Dealtfel, o teorie a patogenezei astmului bronșic consideră boala drept o capacitate diminuată a receptorilor β-adrenergici de a răspunde la stimuli.

În mușchiul neted bronșic la om au fost puși în evidență α receptori care — dacă sînt stimulați — determină bronhoconstricție; hiperreactivitatea bronșică ar putea fi condiționată în unele cazuri de creșterea activității α-adrenergice, după cum rezultă din studiile care au urmărit efectele antagoniștilor α-adrenergici de prevenire a bronhoconstricției induse de histamină.

Sistemul nervos inhibitor neadrenergic este puțin cunoscut la om, unde se pare că ar exercita un efect bronhodilatator.

d. *Lezarea epiteliului bronșic* poate juca un rol important în geneza hiperreactivității bronșice prin „sensibilizarea" terminațiilor nervoase vagale de la acest nivel. De asemenea, suprimarea barierei opuse la pătrunderea diferiților agenți din mediul ambiant ar facilita accesul acestora la mușchiul neted.

HIPERREACTIVITATEA BRONȘICĂ ÎN CONDIȚII CLINICE

Hiperreactivitatea bronșică este întîlnită în mod regulat în astmul bronșic, dar apare și în alte condiții clinice, după cum poate fi întîlnită — într-un procent foarte mic — chiar la indivizi „sănătoși".

Astmul bronșic prezintă hiperreactivitate bronșică atît în faza clinic simptomatică, cît și în perioadele (uneori lungi de mai mulți ani) de acalmie. Frecvența răspunsurilor exagerate la provocare cu agenți farmacodinamici nespecifici este de 90% din cazuri (dacă se consideră numai cazurile în fază clinic simptomatică, procentul se apropie de 100). După cum s-a arătat, hiperreactivitatea nu este specifică astmului, așa că răspunsul exagerat la stimulii bronhoconstrictori nu pune diagnosticul de astm bronșic; absența hiperreactivității bronșice face însă improbabil acest diagnostic (bineînțeles, dacă sînt respectate condițiile de testare).

Deși nu se poate afirma că intensitatea reacției bronșice la stimuli nespecifici, precum histamina ori acetilcolina, corelează direct cu severitatea bolii, s-a observat totuși că la bolnavii cu forme severe de astm bronșic, care necesită tratament continuu ori frecvente cure prelungi, reacția bronhomotorie este de obicei mai intensă. Reactivitatea bronșică

Scanned with OKEN Scanner

nespecifică nu este decît unul dintre factorii care condiționează criza bronhospastică la inhalarea de antigen; celălalt factor este intensitatea reacției alergice ce se desfășoară la nivelul căilor aerifere. Acțiunea diferită a celor doi factori ar putea explica de ce aceeași doză de antigen inhalată provoacă o bronhoconstricție asemănătoare (evaluată ca scădere similară a VEMS) la două grupe de bolnavi care — la testul farmacodinamic cu metacolină — prezentau o reactivitate foarte diferită; este posibil ca la bolnavii care prezintă o reactivitate bronșică scăzută, cantitatea de mediatori eliberată să fie foarte mare, astfel că spasmul bronșic generat este puternic, în timp ce la alții, un răspuns la fel de intens este rezultatul eliberării unei mici cantități de mediatori chimici care însă acționează asupra unor efectori hiperreactivi.

Rinita alergică este o altă afecțiune asociată cu hiperreactivitate bronșică; aceasta este mai puțin frecventă și mai puțin accentuată decît în astmul bronșic sever. Hiperreactivitate bronșică se întîlnește mai frecvent la bolnavii cu rinită alergică la care s-au instalat și simptome respiratorii asemănătoare astmului.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică se asociază frecvent cu hiperreactivitate bronșică. Aceasta pare să fie un factor agravant în sensul că la bolnavii hiperreactivi rata anuală de declin a VEMS este mai mare, pe cînd la cei care nu răspund ori prezintă un răspuns slab la testul de provocare nespecifică, rata de declin este semnificativ mai mică chiar dacă sînt mai mari fumători; la subiecții hiperreactivi, declinul anual al VEMS a fost mare chiar la fumătorii care consumau un număr mic de țigarete pe zi. Este posibil ca bolnavii care prezintă hiperreactivitate bronșică să răspundă la corticoterapie.

Virozele căilor aerifere superioare pot provoca o hiperreactivitate pasageră la stimuli nespecifici, precum histamina ori metacolina, care durează aproximativ 4—6 săptămîni și este în general mai puțin marcată decît la astmatici. S-a afirmat că substratul acestei perturbări ar fi leziuni epiteliale generate de virus.

Alte condiții asociate cu hiperreactivitate bronșică sînt expunerile la ozon (care provoacă de asemenea leziuni epiteliale la nivelul căilor aerifere) și astmul bronșic profesional la dimetil-etanolamină, rumeguș de cedru roșu, produși de piroliză ai clorurii de polivinil.

Virozele respiratorii ca și expunerile la produse iritante pentru epiteliul căilor aerifere pot de asemenea accentua hiperreactivitatea bronșică observată la astmatici, pot agrava sindromul obstructiv ori pot declanșa prima criză de astm bronșic.

METODE DE DETERMINARE A HIPERREACTIVITĂȚII BRONȘICE ÎN CLINICĂ

Evaluarea cantitativă a răspunsului canalelor aerifere la un stimul farmacologic dat face necesare:

— măsurarea dozei de agent stimulant administrate,
— măsurarea efectului provocat asupra calibrului bronșic și
— exprimarea într-o formă standardizată a relației doză-efect.

A. *Măsurarea dozei.* Cea mai bună formă de administrare a substanței active este în aerosoli, pentru că agentul stimulant este apli-

Scanned with OKEN Scanner

cat direct la nivelul organului țintă, ceea ce face ca efectele secundare ale medicamentului să poată fi evitate sau foarte mult reduse. Administrarea sub formă de aerosoli are însă dezavantajul că nu permite o dozare precisă a substanței administrate. Cantitatea de histamină ori de acetilcolină care ajunge să stimuleze receptorii de la nivelul canalelor aerifere diferă de cantitatea de medicament emisă de generatorul de aerosoli, ca și de cantitatea inhalată de subiectul testat. O parte mai mult sau mai puțin importantă de substanță activă se pierde prin dispersare în atmosfera ambiantă și prin depozitare în cavitatea bucală (de unde, însă, o fracțiune poate fi resorbită și parveni la receptori pe cale sanguină).

Pătrunderea particulelor de aerosoli în căile aeriene depinde de diametrul lor. Particulele lichide cu diametru mic pătrund pînă în cele mai distale conducte. Generatoarele ultrasonice produc particule de aerosoli cu diametrul de masă median de 6 μm, care parvin să stimuleze arborele bronșic în totalitate.

Substanța activă poate fi administrată prin aerosolizare continuă (pacientul este branșat în derivație la un conduct prin care trece aerosol emis continuu de un generator) sau prin tehnica aerosolului stocat (generatorul de aerosol umple un rezervor din care subiectul inhalează un volum dat). În tehnica aerosolizării continue, cantitatea de substanță activă administrată poate fi modificată fie variind durata inhalării, fie schimbînd diluția agentului farmacologic. Doza inhalată poate fi apreciată cu aproximație cunoscînd debitul generatorului de aerosoli și durata inhalării. În tehnica aerosolului stocat, variația volumului inhalat și a concentrației soluției aerosolizate sînt folosite pentru a modifica doza de substanță activă administrată. Indiferent de metoda folosită, doza efectiv reținută în căile aerifere este foarte greu de precizat. Faptul însă nu diminuează valoarea testului farmacodinamic, pentru că evaluarea rezultatelor se face comparînd răspunsul bronșic la diferiți subiecți care inhalează aerosolii potrivit unei tehnici standardizate.

B. *Măsurarea efectului provocat asupra calibrului bronșic:* măsurarea obstrucției la fluxul de aer. Testele cele mai utilizate în acest scop sînt volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) și rezistența globală la flux a căilor aeriene (Raw); reducerea calibrului căilor aeriene ca urmare a inhalării agentului bronhoconstrictor este pusă în evidență — în mod indirect — de scăderea VEMS și creșterea Raw.

Alte teste — mai puțin folosite — sînt: determinarea capacității reziduale funcționale și a volumului rezidual, măsurarea volumului de închidere a căilor aeriene (toate cresc, cînd bronhiile sînt hiperreactive), indicele de azot al expirației unice (crește), debitele expiratorii maxime instantanee la diferite volume pulmonare (scad), debitele expiratorii maxime în jumătatea mijlocie a CV ori în al treilea sfert al CV (scad), curbele debit-volum parțiale ori debitul la izovolum.

În favoarea utilizării VEMS pentru testarea de rutină a hiperreactivității bronșice pledează nu numai simplitatea tehnicii și costul redus al aparaturii, dar mai ales reproductibilitatea foarte bună a rezultatelor.

Dar măsurarea VEMS are dezavantajul că necesită manevre expiratorii forțate repetate care sînt susceptibile să inducă la astmatici efecte bronhoconstrictoare de intensitate variată; acestea amplifică răspunsul la medicamentul administrat și îngreuiază compararea rezultatelor obținute la diferiți bolnavi de astm bronșic. Dimpotrivă, Raw este măsurată în

Scanned with OKEN Scanner

condiția de ventilație spontană de repaus, deci în afara manevrelor care pot da naștere unui efect bronhoconstrictor adăugat.

C. *Relația doză-efect.* Studiul efectului unui agent bronhoconstrictor comportă administrarea de doze progresiv crescînde ale acestuia și măsurarea acțiunii lor asupra calibrului bronșic. De cele mai multe ori, testarea se oprește cînd se obține modificarea semnificativă a parametrului măsurat (de exemplu, cînd VEMS scade cu 10—20%). Prima doză de substanță bronhoconstrictoare care determină această modificare a fost numită de Tiffeneau doză-prag sau doză liminară. Pentru o mai bună definire a modalității de răspuns a sistemului bronșic este util să se continue explorarea și dincolo de doza liminară, aplicînd în continuare doze progresiv crescînde; răspunsul bronșic la acestea se înscrie sub forma unei curbe doză-răspuns, a cărei pantă caracterizează reactivitatea bronșică a individului testat. Tehnica folosită de cei mai mulți pentru obținerea de curbe doză-răspuns este tehnica așa-numită cumulativă: subiectul inhalează continuu agentul bronhoconstrictor (de exemplu, histamina), administrat în concentrație constantă (1‰), inhalația fiind întreruptă la intervale egale de înregistrarea VEMS (de exemplu din 30 în 30 secunde, ori din minut în minut, în funcție de diluția substanței administrate). Diminuarea parametrului funcțional (evaluată în procente din valoarea inițială) este raportată la cantitatea de agent bronhoconstrictor inhalată de la începutul probei. Testul continuă pînă cînd se poate defini curba doză-răspuns (de obicei 3—4 înregistrări de VEMS, după atingerea dozei-prag) și se încheie cu administrarea unui agent bronhodilatator, pentru a readuce VEMS la valoarea inițială. Această tehnică are avantajul că durează timp scurt, nu necesită schimbarea diluției substanței bronhoconstrictoare administrate și, mai ales, nu expune pacientul la pericolul unei bronhoconstricții severe, de vreme ce efectul asupra calibrului bronșic este măsurat cînd intensitatea lui este încă de mică importanță.

Rezultatele obținute sînt exprimate în general prin cantitățile de medicament la care s-a obținut o diminuare a VEMS de 15 și de 30%, ori o creștere a Raw de 100 și de 200%. Desigur că reactivitatea bronșică este mai bine exprimată de însăși curba doză-răspuns, dar obținerea acesteia în cadrul unor examene sistematice de rutină este ceva mai dificilă. Valoarea dozei-prag traduce sensibilitatea sistemului bronșic al individului testat la agentul bronhoconstrictor administrat. Curba doză-răspuns definește reactivitatea sistemului. Cele două proprietăți nu sînt corelate în mod necesar: sînt cunoscuți subiecți hipersensibili (deci răspund la doze-prag mici) dar cu reactivitate slabă (parametrul funcțional măsurat se modifică relativ puțin pe măsură ce crește doza inhalată), pe cînd alții au o reactivitate puternică (modificările parametrului măsurat sînt intense la creșteri minime ale dozei). Valorile dozei-prag și curba doză-răspuns obținută trebuie raportate la datele observate la indivizi normali. Cum acestea sînt dependente de tehnica de administrare a agentului farmacodinamic și de tehnica de măsurare a efectelor asupra calibrului bronșic, datele normale trebuie stabilite pentru fiecare laborator.

Rezultatele testelor de provocare pot fi modificate de:

— Condiția fiziologică și fiziopatologică în care se găsește subiectul testat în momentul examinării. Nu este sigur dacă vîrsta modifică ori nu răspunsul bronșic la histamină și acesta nu pare să varieze cu sexul.

Scanned with OKEN Scanner

Se știe că diametrul bronșic prezintă variații circadiene determinate de modularea ciclică a tonusului bronhomotor; s-a arătat că răspunsul bronșic la agenți farmacodinamici prezintă de asemenea variații circadiene, după cum prezintă și variații la intervale mai mari (de luni). Răspunsul bronșic obținut la un bolnav dat este mai puternic dacă testul farmacodinamic survine la scurt interval după un altul, ori dacă este aplicat curînd după o criză de astm. Infecțiile respiratorii și virozele căilor aerifere superioare măresc răspunsul bronșic. Testele la histamină ori la acetilcolină apar frecvent pozitive, dacă sînt aplicate scurt timp după ce individul a fost expus la inhalarea de poluanți atmosferici, de exemplu, bioxid de azot, chiar dacă expunerea a fost de scurtă durată, iar concentrația gazului joasă. În ceea ce privește rolul fumului de tutun, opiniile sînt contradictorii. Se pare totuși că imediat după fumatul unei țigarete, răspunsul bronhomotor este mai puternic la fumătorii inveterați. În sfîrșit, un rol — uneori deloc neglijabil — îl joacă și sugestia. Măsura în care aceasta intervine în răspunsul bronșic poate fi apreciată administrînd un aerosol placebo înainte de testul propriu-zis (de exemplu, solventul substanței bronhoconstrictoare); răspunsul determinat de placebo (dependent de sugestie, la care se poate adăuga acțiunea iritativă a aerosolului) se deosebește de cel provocat de agentul bronhoconstrictor prin faptul că nu evoluează potrivit modelului curbei doză-răspuns, atunci cînd se administrează cantități crescînde de placebo.

— Administrarea prealabilă de substanțe cu efect bronhodilatator, cum sînt stimulenții beta-adrenergici, derivații de xantină, antagoniștii specifici de tipul derivaților de atropină ori medicamentele antihistaminice modifică răspunsul bronșic la substanțele bronhoconstrictoare. De aceea preparatele simpatomimetice și cele anticolinergice nu vor fi administrate cel puțin 8 ore înainte de efectuarea testului de provocare, teofilina și antihistaminicele cel puțin 24 ore, iar preparatele retard, cel puțin 48 ore. Obstrucția căilor aerifere indusă de histamină poate fi inhibată de acidul ascorbic și de troleandomicină, în timp ce propranololul, asemenea altor substanțe înrudite din grupa blocanților receptorilor beta-adrenergici, poate avea un efect contrar. Relația dintre preparatele corticoide și răspunsul bronhomotor nu este încă precizată; sînt indicii care pledează atît pentru un efect inhibitor, cît și pentru absența oricărei acțiuni.

— Gradul obstrucției bronșice a subiectului în momentul administrării testului farmacodinamic este de asemenea un factor care poate influența rezultatul provocării bronșice. Rezistența la flux crește după inhalarea de aerosol de histamină mult mai mult cînd există o obstrucție inițială, decît atunci cînd reducerea calibrului bronșic pornește de la diametre normale. Creșterea este mai marcată la bolnavii la care obstrucția inițială este provocată de augmentarea tonusului mușchiului neted bronșic: în această situație, inhalarea unui medicament bronhoconstrictor se traduce prin potențarea efectului bronhospasmului preexistent. Mai mult, la bolnavii care se găsesc în condiție de obstrucție bronșică în momentul aplicării aerosolului bronhoconstrictor, îngustarea conductelor aerifere determină reținerea mai îndelungată și în cantitate mai mare a particulelor active, sporind prin aceasta efectul aerosolului.

— Agentul bronhoconstrictor inhalat joacă de asemenea un rol în determinarea efectului obținut. Histamina și substanțele colinergice sînt cele mai deseori folosite în testele de provocare nespecifică, dar au mai

Scanned with OKEN Scanner

fost studiate sub acest aspect și alte medicamente, precum bradikinina, serotonina, slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) și prostaglandina $F_2\alpha$. Sensibilitatea astmaticilor nu este identică pentru toate aceste substanțe mediatoare, ceea ce implică necesitatea de a testa efectul bronhomotor la un bolnav dat la mai mulți mediatori. În practică, acest deziderat nu poate fi realizat, testul de provocare nespecifică efectuîndu-se cu un singur mediator. Cei mai mulți folosesc histamina, mediatorul principal al reacțiilor alergice imediate (dacă sînt păstrate la 4°C, soluția de histamină rămîne activă 3 luni, iar soluția de metacolină, 2 săptămîni); avantajele pe care le conferă testului sînt durata scurtă a acțiunii sale asupra mușchiului neted și, mai ales, faptul că nu prezintă acțiune tusigenă. Acetilolcolina are de asemenea o acțiune de scurtă durată datorită degradării rapide a compusului în organism, de către colinesterază, dar acțiunea tusigenă este atît de importantă uneori, încît împiedică efectuarea testului funcțional după inhalare. Alte substanțe folosite mai frecvent sînt produșii colinergici sintetici: carbacolul și metacolina, care nu sînt degradabili de către colinesterază și deci acțiunea lor este persistentă, facilitînd obținerea curbelor doză-răspuns prin metoda cumulativă; în plus, aceste substanțe nu au acțiune iritativă tusigenă. Posibilitatea de a suprima în cîteva secunde efectul bronhoconstrictor al acestor substanțe conferă testelor de provocare nespecifică inocuitatea necesară.

— Modul de inhalare a aerosolului bronhoconstrictor influențează rezultatul testului. Inhalarea unui volum important de aerosoli printr-o inspirație forțată poate conduce la falsificarea rezultatelor datorită efectului potențializator al inspirației maxime, care la astmatici declanșează bronhoconstricție; ea este accentuată de sporirea retenției de particule de aerosoli în conductele aeriene. Evaluarea rezultatelor devine dificilă și pentru că efectul de potențare are intensitate diferită de la astmatic la astmatic. Rezultatul este că nu mai pot fi comparate datele obținute la diferiți bolnavi. De aceea se recomandă ca inhalația să decurgă în regim de ventilație spontană, volumul de aerosol luat cu fiecare ciclu fiind de ordinul de mărime al volumului curent. Alt factor care ar putea determina pătrunderea și reținerea particulelor de aerosol în căile aeriene, caracteristicile fizice ale aerosolului, mărimea particulelor în special, poate fi eliminat cu ușurință standardizînd modul de administrare a medicamentului.

— Modul de evaluare a bronhoconstricției joacă de asemenea un rol în aprecierea rezultatelor testelor de provocare. Într-un studiu întreprins asupra a 20 bolnavi de astm bronșic, am semnalat răspunsuri diferite la histamina inhalată între cei doi parametri funcționali măsurați, VEMS și Raw: unii bolnavi prezentau o creștere semnificativă a Raw fără o modificare a VEMS, în timp ce la alții, VEMS scădea semnificativ fără ca Raw să crească apreciabil. Astfel de discrepanțe sînt observate mai ales cînd sînt folosite doze foarte mici de histamină. Este posibil să fie atribuite sediului diferit al obstrucției provocate: în căile aeriene periferice, în cazurile în care VEMS a scăzut lăsînd Raw nemodificată; dimpotrivă, în căile aerifere centrale, la bolnavii la care creșterea Raw nu este însoțită de diminuarea debitelor maxime. În acest mod s-ar putea decela sensibilitatea diferită a celor două segmente ale arborelui bronșic, dar nu trebuie pierdută din vedere posibilitatea ca particulele de aerosoli să pătrundă mai mult ori mai puțin profund în conductele

Scanned with OKEN Scanner

aerifere, determinînd constricție centrală ori predominant periferică. Oricum, la doze mai mari de histamină inhalată, constricția afectează întregul arbore bronșic și, în consecință, cei doi parametri funcționali menționați au fost modificați la fel de amplu.

În linii mari, cînd se determină sensibilitatea bronșică la un mediator bronhoconstrictor este bine să se evite manevrele ventilatorii forțate, care sînt susceptibile să crească răspunsul bronșic al astmaticilor (dar nu și al subiecților normali). De aceea, este mai corect să se evalueze bronhoconstricția provocată măsurînd Raw (care se determină în condiții de ventilație spontană de repaus) decît înregistrînd VEMS. Dar nici determinarea Raw, ori și mai bine a conductanței specifice (Gaw/VGIT) nu este lipsită de inconveniente. Deși Raw și Gaw/VGIT măsoară rezistența globală întîmpinată de fluxul de aer în totalitatea căilor aeriene (de la alveole la gură), ele pot fi modificate de îngustări situate în conductele aeriene extratoracice, de exemplu, glota. În cazul testului de provocare cu histamină, aceasta poate deveni un important factor de eronare, pentru că medicamentul poate determina creșterea Raw prin edemul glotic pe care îl produce. Determinările de debite expiratorii instantanee maxime la diferite volume pulmonare (pe curba flux-volum expiratorie) prezintă avantajul că reflectă proprietățile plămînului și ale căilor aeriene intratoracice. Se știe că pe curba flux-volum au fost descrise două porțiuni: prima începe din poziția inspiratorie maximă (cînd volumul pulmonar este egal cu capacitatea pulmonară totală), cuprinde aproximativ prima treime din capacitatea vitală expirată și depinde de efortul efectuat, ori, altfel spus, de rapiditatea contracției mușchilor expiratori, de mărimea reculului elastic al plămînilor în condiția de inspirație completă și de permeabilitatea căilor aeriene centrale; cea de a doua porțiune, independentă de efortul expirator, reflectă rezistența la flux opusă de conductele cuprinse între punctul de la care fluxul este limitat (punctul de presiuni egale) și alveole, precum și reculul elastic al plămînilor în a doua jumătate a capacității vitale. Am văzut că manevrele ventilatorii maxime forțate pot induce variații ale calibrului bronșic; astfel, inspirația maximă poate determina la bolnavii de astm fie bronhoconstricție, fie bronhodilatație, fie nimic. Dacă însă se efectuează o expirație forțată plecînd din poziția expiratoare de repaus, deci cînd volumul pulmonar este capacitatea reziduală funcțională, curba flux-volum obținută (curbă flux-volum parțială) nu va mai fi expusă avatarurilor menționate și debitele maxime instantanee măsurate vor decela bronhoconstricția cu sensibilitate mai mare decît valorile obținute pe curba flux-volum maximală. Dezavantajul major al acestei metode este dificultatea de a standardiza manevra. De aceea, deocamdată, evaluarea bronhoconstricției se sprijină pe determinarea VEMS, pentru examenele de rutină (VEMS are marele avantaj că este foarte reproductibil), iar pentru examene mai amănunțite, se asociază măsurarea Raw și, mai ales, a Gaw/VGIT.

Se consideră abateri semnificative de la linia de bază următoarele reduceri ori creșteri ale parametrilor funcționali pulmonari, exprimate în procente din valorile inițiale:

— Volum expirator maxim pe secundă (VEMS): —15%.
— Debit expirator maxim instantaneu de vîrf (PEFR): —15%.
— Rezistența la flux în căile aerifere (Raw): +40%.
— Conductanța specifică a căilor aerifere (Gaw/VGIT): —40%.

Scanned with OKEN Scanner

— Debit expriator maxim instantaneu la 50% CV (VEmx 50): —25%.

Din cele precedente rezultă că un mare număr de factori legați de subiectul examinat și de metodologia folosită pot influența rezultatele testelor de provocare. Respectarea condițiilor minime (examinare în condiții stabile, în afara medicației cu efecte bronhomotorii, utilizarea aceluiași agent bronhoconstrictor, a aceluiași mod de administrare și a aceluiași parametru funcțional la evaluarea rezultatelor) conduce la obținerea de rezultate reproductibile, deși multitudinea de factori care pot erona explorarea ar putea lăsa o impresie contrară. Curbele doză-răspuns cumulative obținute la astmatici în cursul a două teste de provocare la interval de o săptămînă au arătat o reproductibilitate foarte bună, coeficientul de corelație între valorile găsite fiind de 0,97.

INTERPRETAREA REZULTATELOR TESTELOR DE PROVOCARE

Semnificația rezultatelor obținute la testarea răspunsului bronhomotor s-a conturat din compararea datelor obținute la astmatici cu cele observate la subiecți normali sau considerați ca atare, precum și din compararea răspunsului bronhomotor al astmaticilor în diferite stadii ale bolii.

Este astăzi cunoscut că la astmatici răspunsul bronșic la inhalarea unei substanțe bronhoconstrictoare apare exagerat comparativ cu normalii. Răspunsul bronșic este de asemenea crescut la bolnavii cu rinită alergică și, în general, la atopici, dar reacția întîlnită în aceste condiții este inferioară celei observate la astmatici. Din punct de vedere statistic, se poate considera că răspunsul bronhoconstrictor este mai puternic la astmatici decît la bolnavii cu bronșită cronică, dar în cazurile individuale diferențierea celor două sindroame pe baza răspunsului la testul farmacodinamic nu este posibilă. Este cert că, în general, bolnavii cu bronșită cronică reacționează mai intens decît subiecții normali, ceea ce i-a făcut pe autorii olandezi să considere „hiperexcitabilitatea bronșică drept o cauză favorizantă endogenă a bronhopneumopatiilor cronice", termen sub care ei grupează astmul și bronșita cronică.

Cum majoritatea lucrărilor, care au contribuit la eșafodarea acestui punct de vedere, au studiat comparativ astmatici cu sindrom obstructiv bine conturat, pe de o parte, și subiecți normali, pe de alta, s-ar putea ridica obiecția că „hiperexcitabilitatea bronșică a astmaticilor" nu ar fi decît rezultatul examenului practicat într-o stare inițială de îngustare mai mult ori mai puțin severă a bronhiilor. Faptul că majoritatea cercetărilor au folosit VEMS drept mijloc de studiu al variabilității obstrucției accentuează diferența dintre astmatici și normali, cunoscînd că manevrele ventilatorii maximale efectuate cu ocazia înregistrării VEMS potențează efectul substanțelor bronhoconstrictoare numai la astmatici. Răspunsul la întrebarea: „este hiperexcitabilitatea bronhiilor caracteristică astmului ori — în general — obstrucției bronșice" nu poate fi obținut decît dacă se compară indivizi normali cu astmatici în perioada clinic asimptomatică, la care testele funcționale pulmonare cele mai sensibile (măsurarea dependenței complianței pulmonare de frecvența ven-

Scanned with OKEN Scanner

tilației, a volumului de închidere a bronhiilor, înregistrarea curbelor flux-volum în expirație maximă forțată) furnizează valori normale. Studiile care au respectat această condiție au semnalat totuși un răspuns bronșic mai puternic la astmatici decît la subiecții normali, sugerînd că această particularitate aparține cadrului nosologic al astmului și determină tabloul clinic. Dimpotrivă, la bronșiticii cronici, răspunsul la testele de provocare nespecifică apare net mai puternic la bolnavii cu sindrom obstructiv patent decît la cei cu obstrucție discretă (decelabilă numai dacă se recurge la teste mai sensibile decît cele spirografice). Această observație ar pleda împotriva ipotezei autorilor olandezi — sugerînd că hiperreactivitatea bronșică observată la unii bronșitici ar fi mai curînd consecința sindromului obstructiv decît cauza bolii. O obstrucție bronșică inițială de un grad important de severitate la bolnavi de bronșită cronică determină deseori un răspuns bronhoconstrictor de aceeași intensitate ca la bolnavii de astm bronșic cu sindrom obstructiv de mărime analoagă.

Studiile întreprinse în populații globale au semnalat răspunsuri bronșice anormale la indivizi aparent sănătoși. S-ar putea să fie vorba de persoane hipersensibile la mediatori bronhoconstrictori, care însă nu sînt totodată și hiperreactive. De asemenea, s-ar putea ca persoanele aparent sănătoase care răspund anormal la histamină să facă parte dintr-o categorie de indivizi cu risc de a deveni astmatici, cu condiția ca la hipersensibilitatea bronșică demonstrată să se adauge eliberarea de mediatori bronhoconstrictori (în absența acestora, subiecții nu ar face boala). Dacă această ipoteză se verifică, depistarea unui răspuns bronșic crescut la testul de provocare nespecifică ar căpăta interes clinic.

În general se poate considera că un răspuns bronșic crescut la testul de provocare nespecifică, la un individ fără semne spirografice de obstrucție bronșică în momentul explorării, semnalează posibilitatea existenței unui astm bronșic (este necesar să se elimine rinita alergică, virozele respiratorii actuale ori în trecutul apropiat și celelalte condiții asociate cu bronhospasm). Valoarea diagnostică a testului de provocare este practic anulată, dacă bolnavul prezintă un sindrom obstructiv patent în momentul efectuării testului; în această condiție, un răspuns pozitiv la histamină ori acetilcolină este de așteptat, indiferent dacă obstrucția este generată de astm ori de bronșită obstructivă cronică. Se poate încerca totuși să se diferențieze cele două boli integrînd rezultatul testului de provocare — cînd este exagerat — celorlalți indici care ar putea pleda pentru astm bronșic.

Răspunsul exagerat al astmaticilor poate fi regăsit și în perioadele asimptomatice, chiar atunci cînd acestea sînt foarte îndelungate. Răspunsul bronșic nu diferă la astmaticii alergici față de cei nealergici, după cum nu pare să existe vreo relație între gradul hiperexcitabilității bronșice și cel al alergiei. În schimb, gravitatea clinică a astmului pare să coreleze cu gradul hiperexcitabilității bronșice. Bolnavii cu răspuns bronșic crescut ar fi sensibili și la alți agenți bronhoconstrictori (efort, poluanți atmosferici, stimuli iritanți).

Cele de mai sus sugerează încă o dată că tabloul clinic al bolii astmatice nu prinde contur decît dacă la hiperexcitabilitatea bronșică se asociază stimulii bronhoconstrictori. Așa s-ar explica faptul că, deși există hiperexcitabilitate bronșică, astmul nu se relevă clinic pentru că lip-

Scanned with OKEN Scanner

sesc stimulii bronhoconstrictori. În sfîrșit, un astmatic poate fi hipersensibil, deci să reacționeze la stimuli relativ puțin intenși, dar dacă este hiporeactiv, intensitatea stimulilor constrictori trebuie să atingă un grad foarte ridicat pentru ca bronhoconstricția pe care o provoacă să capete expresie clinică.

Stadiul actual al cunoștințelor în domeniul răspunsului bronșic crescut la stimuli nespecifici face necesare cercetări asupra formelor asimptomatice de astm bronșic și studii epidemiologice care să releve distribuția răspunsurilor bronșice în populația globală, din care să se poată deduce semnificația patologică a răspunsurilor anormale. Acestea necesită însă în prealabil o standardizare a metodologiei testării la nivel internațional.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander, H. L., Paddock, R., *Bronchial asthma: response to pilocarpine and epinephrine*, Arch. intern. Med., 1921, 27, 184 (cit. apud Boushey).
2. Barter, C. E., Campbell, A. H., *Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in FEV 1.o.* Am. Rev. Resp. Dis., 1976, 113, 305.
3. Boushey, H. A., Holtzman, M. J., Sheller, J. R., Nadel, J. A., *Bronchial hyperreactivity*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, 121/2, 389.
4. Curry, J. J., *Comparative action of acetyl-beta-methylcholine and histamine on the respiratory tract in normals, patients with hay fever and subjects with bronchial asthma*, J. Clin. Invest. 1947, 26, 430.
5. Dautrebande, L., Philippot, E., *Crise d'asthme expérimental par aerosol de carbaminoylcholine*, Presse. Méd. 1941, 49, 942.
6. Empey, D. W., Laitinen, L. A., Jacobs, L., Gold, W. M., Nadel, J. A., *Mechanism of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1976, 113, 131.
7. Killian, D., Cockcroft, D. W., Hargreave, F. E., Dolovich, J., *Factors in allergen induced asthma: relevance of the intensity of the airways allergic reaction and nonspecific bronchial reactivity*, Clin. Allergy 1976, 6, 219.
8. McNeill, R. S., Nairn, J. R., Millar, J. S., Ingram, C. G., *Exercise-induced asthma*, Q. J. Med., 1966, 35, 55.
9. Nasta, M., Duțu, Șt. Stupcanu, C., Evian, N., *L'importance du test à l'acétylcholine pour l'exploration de la fonetion ventilatoire dans certaines affections pulmonaires*, Poumon et coeur, 1958, 14, 53.
10. Oppenheimer, E. A., Rigatto, M., Fletcher, C. M., *Airways obstruction before and after isoprenaline, histamine, and prednisolone in patients with chronic obstructive bronchitis*, Lancet, 1968, 1, 552.
11. Orehek, J., Gayrard, P., *Les tests de provocation bronchique nonspécifiques dans l'asthme*, Bull. europ. physiopath. resp., 1976, 12, 565.

Scanned with OKEN Scanner

12. Permutt, S., Rosenthal, R., Norman, P. S., Menkes, H. A., *Bronchial challenge in ragweed-sensitive patients,* In: Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment New York, Academic Press, 1977.
13. Tiffeneau, R., Beauvallet, M., *Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aérosols,* Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris), 1945, 129, 165.
14. Vries, J. de, Gökemeijer, J. D. M., Sluiter, H. J., Orie, N. G. M., *The bronchial obstructive response to some pharmacological stimuli in patiens with CNSLD,* Rev. Inst. Hyg. Mines, 1973, 28, 183.
15. Weiss, S., Robb, G. R., Ellis, L. B., *The systemic effects of histamine in man,* Arch. intern. Med. 1932, 49, 360 (cit. apud Boushey).

Scanned with OKEN Scanner

11

ACTUALITĂȚI ÎN PNEUMOCONIOZE

Pneumoconiozele se definesc prin acumularea de pulberi (praf) în plămîni și reacțiile tisulare consecutive inhalării acestora, pulberea constituind un aerosol format din particule solide neanimate (anorganice), după definiția acceptată în 1971 de Biroul Internațional al Muncii (I.L.O.). Conform acestei definiții chiar inhalarea de funingine de către locuitorii orașelor poate conduce la pneumoconioză.

Particulele inhalate pot fi *inerte,* acumulîndu-se în plămîn fără a declanșa o reacție fibrogenă (pneumoconioze de acumulare, necolagene, cum sînt baritoza, sideroza, stanoza), *citotoxice,* care distrug macrofagele alveolare producînd reacții fibrogene (pneumoconioze sclerogene, colagene, ca silicoza) și *mixte,* inerte și citotoxice (pneumoconioza minerului de cărbune), al căror rezultat fibrogen este direct proporțional cu cantitatea de pulberi citotoxice inhalate.

Cele mai frecvente pneumoconioze actuale sînt silicoza, pneumoconioza minerului de cărbune și azbestoza, dar există o serie de alte varietăți etiologice mai rar întîlnite.

CLASIFICAREA RADIOLOGICĂ A PNEUMOCONIOZELOR

Deoarece modificările radiologice preced simptomele clinice, în pneumoconioze anomaliile radiologice sînt studiate înaintea datelor clinice, contribuind la stabilirea stadiului afecțiunii și încadrarea într-o anumită categorie care exprimă gravitatea.

Standardizarea diverselor tipuri de imagini, întîlnite nu numai în pneumoconiozele cunoscute mai de mult ca silicoza și pneumoconioza minerului de cărbune, ci și în cele care cunosc o extindere din ce în ce mai largă, ca azbestoza, au determinat revizuirea codificării adoptate în 1958.

Pe baza concluziilor comune formulate la Cincinnati în 1967, de Comitetul asupra azbestului și cancerului din cadrul U.I.C.C. (Uniunea internațională contra cancerului), de Serviciul de sănătate publică din S.U.A. (USPHS) și de Grupul de cercetare epidemiologică al Universității McGill din Canada, Organizația Internațională a Muncii a adoptat în 1971 un nou sistem de interpretare, cunoscut sub denumirea de

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11.1.

Nomenclatura și caracteristicile imaginilor radiologice pulmonare în pneumoconioze conform Clasificării internaționale ILO U/C 1971

Denumire	Forma	Criterii de definire	Codul	Detalii și observații
Opacități mici	*Rotunde*	Tip	p q(m) r(n)	*Criteriul* îl constituie *dimensiunea diametrului opacităților rotunde* Pînă la 1,5 mm ∅ (punctiforme) 1,5—3 mm ∅ (miliare, micronodulare) 3—10 mm ∅ (nodulare)
		Abundența (Profuzia)	0 1 2 3	*Criteriul* de includere în *categoriile* respective îl constituie nu extinderea, ci *abundența* opacităților în zonele afectate Absente sau mai rare ca în 1. Variante 0/—, 0/0, 0/1 Puțin numeroase, cu desen pulmonar vizibil Variante: 1/0, 1/1, 1/2 Numeroase, desenul pulmonar încă vizibil Variante: 2/1, 2/2, 2/3 Foarte numeroase, desenul pulmonar parțial sau total umbrit
	Neregulate	Extindere	RU, RM, RL, LU, LM, LL	Plămînul drept (right) și cel stîng (left) sînt divizați în cîte 3 zone: superioară (upper), mijlocie, (middle) și inferioară (lower)
		Tip	s t u	Opacități lineare sau neregulate fine Opacități neregulate mijlocii Opacități neregulate grosolane
		Abundența (Profuzia) Extindere	0, 1, 2, 3 RU, RM, RL, LU, LM, LL	Similar cu cea de la opacitățile rotunde Similar cu cea de la opacitățile rotunde
Opacități mari		Dimensiune	A B C	Opacitate unică cu un diametru între 1 și 5 cm sau mai multe opacități al căror diametru însumat nu depășește 5 cm Una sau mai multe opacități a căror suprafață totală nu depășește întinderea unei treimi din plămînul drept (o zonă) Una sau mai multe opacități a căror suprafață totală depășește întinderea unei treimi din plămînul drept
		Tip	wd. id.	Opacitate cu contur net (well defined) Opacități cu contur imprecis delimitat de parenchimul pulmonar din jur (ill defined)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11.2. (continuare)

Subdiviziunile categoriilor principale referitoare la concentrația opacităților mici (12 — point scale)

Codul		Observații
Categoriile	Subcategoriile	
		Obișnuit se folosește categoria principală. Dacă apar îndoieli și se admite o eventuală alternativă, codificarea se face pe scara lărgită încît prima cifră (numărătorul) stabilește categoria acceptată, iar cea de a doua (numitorul) constituie o alternativă admisibilă
	0/—	Film cu claritate excepțională a arhitecturii normale
0	0/0	Film normal, fără opacități mici
	0/1	Film de categoria 0, dar poate fi luată în considerare alternativă 1 de categorie
	1/0	Categoria 1 cu alternativa 0
1	1/1	Categoria 1 exclusiv
	1/2	Categoria 1, cu alternativa posibilă 2
	2/1	Categoria 2 cu alternativa 1
2	2/2	Categoria 2 exclusiv
	2/3	Categoria 2, cu alternativa 3
3	3/2	Categoria 3, cu alternativa 2
	3/3	Categoria 3, exclusiv
	3/4	Categoria 3, cu alternativă superioară 4

Clasificarea internațională a radiografiilor în pneumoconioze ILO U/C 1971, clasificare care înlocuiește pe cea din 1958 (527).

Scopul noii clasificări a fost: a) descrierea imaginilor radiografice indiferent de natura pulberilor inhalate; b) precizarea separată, distinctă a fiecărui tip și a dimensiunilor oricărei opacități și c) codificarea rezumativă a principalelor imagini observate.

Imaginile radiologice sînt relatate strict descriptiv, evitîndu-se utilizarea unor termeni din patologie, ca fibroză, infecție, sau evolutivitate ca stadiu precoce, progresiv sau final.

Opacitățile pulmonare (tabelul 11.1.) se clasifică în mici și mari. Cele mici, în rotunde și neregulate (inexistente în clasificarea anterioară). Pentru caracterizare se utilizează drept criterii: *dimensiunea* în mm, codificată cu litere mici (p, q, r) la opacitățile mici și în cm, codificată cu litere mari (A, B, C) la opacitățile mari; *abundența (profuzia),* care reflectă severitatea afecțiunii, exprimă numărul de opacități mici pe unitatea de suprafață, preferîndu-se termenul de „profusion" (concentrație, abundență) celui de „densitate", utilizat curent în radiologie în sens de „radioopacitate". Profuzia este cuantificată în 4 categorii principale (0, 1, 2, 3) cu subcategorii care presupun fie o interpretare fermă, inechivocă (1/1, 1/2, 3/3), fie una echivocă, alternativă a abundenței opacităților (tabelul 11.2); *extinderea,* defalcată în 6 zone pulmonare.

La opacitățile mari, elementul nou în clasificare îl constituie definirea netă (wd) sau imprecisă (id) a limitei opacităților.

Pentru opacitățile parenchimatoase, la cuantificare se folosește termenul de „categorii", iar la celelalte imagini (pleurale etc.) cel de „grade".

Imaginile extraparenchimatoase (tabelul 11.3.) sînt mai clar definite și delimitate (îngroșări pleurale, contur diafragmatic imprecis, silueta

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11.3.

Nomenclatura şi caracteristicile altor imagini radiografice decît cele strict parenchimatoase în pneumoconioze, conform Clasificării Internaţionale ILO U/C 1971

Denumire	Criterii de definire	Codul	Detalii şi observaţii
Îngroşări pleurale	*Obliterarea sinusului costodiafragmatic* (s.c.d.)	Drept (R) stîng (L)	Obliterarea s.c.d. se descrie aparte de alte îngroşări pleurale deoarece poate exista frecvent şi la persoane neexpuse inhalării de pulberi. Dacă îngroşarea afectează şi peretele toracic, se va descrie distinct (de exemplu: obliterarea s.c.d. stîng şi îngroşare pleurală, gradul).
	Localizare	Drept (R) stîng (L) a	Maximum 5 mm grosime a celei mai mari dimensiuni a oricărei opacităţi.
	Dimensiune (Width)	b	Între 5 şi 10 mm grosime a celei mai mari dimensiuni a oricărei opacităţi.
	Pereţi şi diafragm	c	Grosimea celei mai mari dimensiuni a oricărei opacităţi depăşeşte 10 mm.
	Extindere (grade)	0	Absentă sau sub gradul I.
		1	Lungimea totală a îngroşării pleurale dintr-una sau mai multe porţiuni nu depăşeşte 1/2 din proiecţia unui perete toracic lateral.
		2	Lungimea totală a îngroşării pleurale dintr-una sau mai multe porţiuni depăşeşte 1/2 din proiecţia unui perete toracic lateral.
Contur diafragmatic imprecis *(diaphragm Ill defined)*		Drept (R) stîng (L)	Limita minimă este o treime din hemidiafragmul afectat. Aderenţele, ascensiunile, herniile, eventraţiile, calcifierile, placardele şi tumorile *nu se includ* în acest termen.
Silueta cardiacă imprecis conturată *(cardiac outline Ill defined)*	Grad (extindere)	0	*Pentru aprecierea gradului se utilizează numai lungimea marginilor şi nu se include grosimea cordului.* Absent sau pînă la 1/3 din lungimea marginilor cordului stîng sau echivalentul.
		1	Între 1/3 şi 2/3 din lungimea marginilor cordului stîng sau echivalentul.
		2	Între 2/3 şi întreaga lungime a cordului stîng sau echivalentul.
		3	Mai mult decît lungimea marginii cordului stîng sau echivalentul.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11.3. (continuare)

Denumire	Criterii de definire	Codul	Detalii și observații
Calcifieri pleurale	Localizare Diafragm Pereți Alte localizări	Drept (R) stîng (L)	
	Extindere (grade)	Grad 0	Calcifiere pleurală invizibilă.
		Grad 1	Una sau mai multe calcifieri al căror diametru maxim însumat nu depășește 2 cm.
		Grad 2	Una sau mai multe calcifieri pleurale al căror diametru maxim însumat este mai mare de 2 cm, dar nu depășește 10 cm.
		Grad 3	Una sau mai multe calcifieri pleurale al căror diametru maxim însumat depășește 10 cm.

cardiacă imprecis conturată și calcifieri pleurale) față de clasificarea anterioară.

O serie de simboluri suplimentare (tabelul 11.4.) permit completarea diagnosticului și cu alte modificări sau afecțiuni ce nu sînt cuprinse în clasificarea principală.

TABELUL 11.4.

Simbolurile suplimentare la clasificarea principală în pneumoconioze

Simbolul	Semnificația
ax	Conglomerarea opacităților pneumoconiotice mici, rotunde
bu	bule
ca	cancer al plămînului sau al pleurei
cn	calcifieri în opacitățile pneumoconiotice mici
co	anomalie a dimensiunilor sau conturului cardiac
cp	cord pulmonar
cv	cavitate
di	distorsiune pronunțată a organelor intratoracice
ef	epanșament lichidian (*effusion*)
em	emfizem pronunțat
es	calcifiere marginală (în cochilie) a ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali (*eggshell calcification*)
hi	ganglioni limfatici hilari sau mediastinali măriți
ho	plămîn în „fagure" (*honeycomb lung*)
k	linii septale (*Kerley*)
od	alte afecțiuni semnificative. Se cuprind afecțiuni care nu sînt legate de inhalarea de pulberi. De exemplu: lezare chirurgicală sau traumatică a peretelui toracic, bronșiectazie etc.
pq	placard pleural (necalcifiat)
px	pneumotorax
rl	pneumoconioză reumatoidă (sindromul Caplan)
tba	tuberculoză, probabil activă
tbu	tuberculoză incert activă

În figura 11.1. (A—F) sînt exemplificate diferite imagini ce se întîlnesc în pneumoconioze, însoțite de descrierea codificată, conform clasificării actuale (tabelul 11.5.).

Scanned with OKEN Scanner

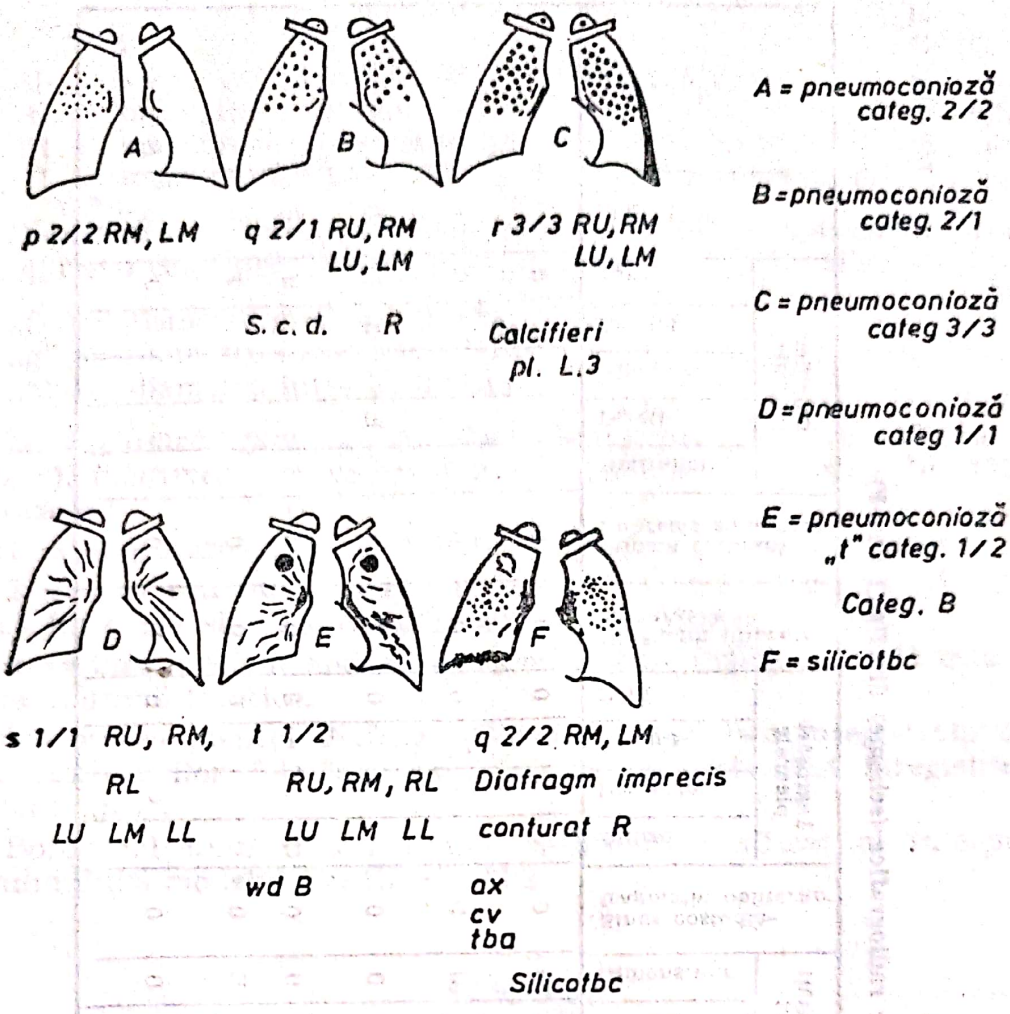


Fig. 11.1. Scheme descriptive ale imaginilor codificate în pneumoconioze.

Astfel, în figura 1 A pneumoconioza cu opacități fine de tipul „p" este din categoria 2/2, cea din figura 1 B cu opacități micronodulare („q") este din categoria 2/1, fig. 1 C cu opacități nodulare („r") din categoria 3/3 etc.

Cu prilejul celei de a V-a Conferințe internaționale asupra Pneumoconiozelor (Caracas 1978), ILO a introdus unele modificări care se referă la codificarea calității filmului, descrierea simultană a opacităților mici, precizarea îngroșărilor pleurale în înălțime (anterior extindere) și unele simboluri noi. (24)

Calitatea filmului poate fi:

a — Perfectă;
b — Accesibilă, neintroducînd nici o eroare în lectura semnelor radiologice ale pneumoconiozei;
c — Slabă, permițînd să se aprecieze semnele radiologice ale pneumoconiozei;
d — Foarte slabă, introducînd erori sau insuficiențe în aprecierea semnelor radiologice ale pneumoconiozei;
e — Film ilizibil.

Opacitățile mici cu diametru mai mic de 10 mm sînt descrise ca și în categoriile 0—3 și cele 12 subcategorii anterioare:

TABELUL 11.5.

Codificarea imaginilor radiografice (scheme) din fig. 1 (A—F)

Figura	Opacităţi mici rotunde			Opacităţi mici neregulate			Opacităţi mari		Sinus costodiafragmatic obliterant	Îngroşări pleurale				Diafragm imprecis conturat	Silueta cardiacă imprecis conturată	Calcifieri pleurale					Simbol	Observaţii
	Tip	Concentraţia	Zone	Tip	Concentraţie	Zone	Tip	Dimensiune		Difuze	Placarde	Gradul	Fără			Diafragm	Pereţi	Alte zone	Gradul	Fără	
A	P	2/2	RM, LM		0/0			0	0				0	0	0					0	0	
B	q	2/1	RU, RM LU, RM		0/0			0	R				0	0	0					0	0	
C	r	3/3	RU, RM LU, LM		0/0			0	0				0	0	0		L		3	0	0	
D		0/0		s	1/1	RU, RM, RL LU, LM, LL		0	0				0	0	0					0	0	
E		0/0		t	1/2	RU, RM, RL LU, LM, LL	wd	B	0				0	0	0					0	0	
F	q	0/0	RM, LM		0/0			0	0				0	R	0					0	ax cv tba	Silicotu-berculoza

Scanned with OKEN Scanner

Forma:

RR = toate sau aproape toate opacităţile rotunde;
RI = opacităţile rotunde sînt mai numeroase decît cele neregulate;
IR = opacităţile neregulate sînt mai numeroase decît cele rotunde;
II = toate sau aproape toate opacităţile sînt neregulate.

Dimensiunea renunţă la codificarea separată a opacităţilor rotunde în p, q, r şi a celor neregulate în s, t, u, adoptînd codificările:

„f" = diametru pînă la 1,5 mm
„g" = diametru între 1,5—3 mm
„h" = diametru între 3—10 mm

La *îngroşarea pleurală,* în afară de *grosime,* care se codifică la fel (a, b, c), *înălţimea* (echivalentul extinderii din clasificarea din 1971) se codifică în:

1 = îngroşarea pînă la 1/4 din înălţimea peretelui lateral;

2 = una sau mai multe îngroşări a căror înălţime totală este cuprinsă între 1/4 şi 1/2 din înălţimea peretelui toracic lateral;

3 = una sau mai multe îngroşări a căror înălţime totală este superioară înălţimii toracice.

Îngroşarea pleurei diafragmatice sau placa este înregistrată în rubrica simbolurilor folosind „pd". Plăcile parietale sînt înregistrate cu simbolul „pw".

Borderoul unui film cuprinde rezultatul codificat al interpretării filmului după modelul din fig. nr. 11.2.

SILICOZA

Silicoza, căreia denumirea i-a fost acordată încă din 1870 de Visconti de la termenul latin de silex (cremene), este consecinţa inhalării de SiO_2. Riscul silicogen apare în mine metalifere, înaintare prin rocă în minele de cărbuni, cariere de piatră sau de marmură, granit, gresie, forarea de tuneluri, fabricarea de cărămizi refractare, industria porţelanului şi a faianţei, turnătorie etc.

Patogenic, etapele care conduc la constituirea nodulului silicotic sînt: 1) inhalarea de particule de siliciu, pătrunderea şi retenţia acestora în plămînul profund; 2) ingestia particulelor respective de către macrofage; 3) necroza macrofagelor; 4) eliberarea de substanţe din celulele distruse inclusiv a particulelor de siliciu; 5) ingestia siliciului de către alte macrofage şi necroza acestora; 6) acumularea progresivă de alte celule; 7) formarea de colagen; 8) hialinizarea şi 9) eventual, complicaţii.

O serie de observaţii pledează pentru participarea unui *mecanism imunitar:* 1) existenţa unei cantităţi mai mari de autoanticorpi la silicotici; 2) nodulii silicotici conţin plasmocite şi imunoglobuline; 3) gammaglobulinele sînt crescute în sensul silicoticilor; 4) afecţiuni autoimune se asociază silicozei; 5) colagenozele pot influenţa evoluţia pneumoconiozelor. Atracţia macrofagelor spre zona în care a pătruns siliciul ar avea un substrat imunitar.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 11.2.

Model de borderou pentru lectura unei radiografii în pneumoconioze (ILO, 1979, 7)

BORDEROU DE LECTURĂ

Număr

Data radiografiei

Examinator

Data lecturii

CALITATEA FILMULUI

Calitatea (1, 2, 3, 4 și 5)

Indicații și comentarii de ce diferă calitatea filmului

Vizibilitatea detaliilor parenchimului
Nu=0, da=1

Vizibilitatea detaliilor pleurale

OPACITĂȚI MICI

Profuzie

0=0/...0/0 0/1
1=1/0 1/1 1/2
2=2/1 2/2 2/3
3=3/2 3/3 3/+

		R	L
Localizare	1/3 superioară		
	1/3 mijlocie		
	1/3 inferioară		
Forma	RR RI IR II		
Dimensiunea	f g h		

OPACITĂȚI MARI absentă

Dimensiunea A B C

ÎNGROȘARE PLEURALĂ absenta

		R	L
Fund de sac costodiafragmatic			
Perete toracic	absenta	R	L
Grosime		a b c	
Înălțime		1 2 3	
(extindere)			

CALCIFIERE PLEURALĂ absentă

Localizare	diafragmatică		
	parietală		
	pericardică, mediastinală		
Dimensiunea		1 2 3	

SIMBOLURI

absentă		cp		hi		pd	
ax		cv		ho		pw	
bu		di		id		pi	
ca		ef		ih		px	
cn		em		kl		rl	
co		es		od		tb	

COMENTARII absentă

Faptul că nu toți cei ce inhalează siliciu contractează o silicoză sugerează că, pe lîngă factorul extrinsec, ar putea exista și un factor intrinsec care face pe unii susceptibili la îmbolnăvire.

Alături de betonit, siliciul este singura pulbere minerală care poate liza macrofagele care-l fagocitează. Hidroliza particulelor fagocitate este asigurată de lizozom în care este inclus siliciul. Printr-un mecanism incomplet elucidat, siliciul determină mai întîi fragilizarea și ulterior ruptura peretelui lizozomal, încît sînt eliberate enzimele lizozomale. Difuzînd în citoplasma celulară denaturează proteinele citoplasmatice și nucleare, încît macrofagul este în final distrus. Din macrofagul necrozat sînt eliberate odată cu siliciul și alte particule anterior fagocitate care se pot comporta ca antigeni, iar proteinele denaturate pot deveni autoantigeni. Se produc auto- sau hetero-anticorpi și apoi complexe antigeni-anticorpi la nivelul nodulului silicotic. Enzimele lizozomale eliberate pot antrena de asemenea formarea de auto-antigeni și auto-anticorpi anti-plămîn. În desfășurarea acestor fenomene fizico-chimice și imunologice complexe siliciul rămîne nealterat și este refagocitat, încît procesul se repetă. Macrofagele necrozate și siliciul descătușat stimulează afluxul de macrofage suplimentare, proliferarea de fibroblaste și constituirea de colagen astfel încît ia naștere nodulul silicotic. Siliciul determină elaborarea în macrofage a unui factor care stimulează sinteza colagenului prin fibroblaste.

Sindromul Caplan, constînd în prezența de macronoduli reumatoizi de 0,5—5 cm situați periferic și poliartrită reumatică care se asociază silicozei, ar traduce perturbările imunologice în silicoză.

Determinarea antigenilor HL-A la silicotici, prin comparație cu persoane neexpuse sau expuse dar care nu au contractat silicoză, nu a demonstrat o asociere semnificativă între conținutul antigenilor HL-A și silicoză, dar s-a evidențiat o frecvență mai redusă a antigenilor HLA-B_7, ceea ce ar putea constitui o susceptibilitate sporită la silicoză.

În lichidul de lavaj bronho-alveolar la 6 silicotici care încetaseră expunerea la SiO_2 de un an pînă la 12 ani, comparativ cu un lot de 10 persoane fără risc silicogen, Schuyler și col. (1980) nu constată diferențe între cele 2 loturi în ce privește numărul celulelor, viabilitatea, capacitatea aderențială și de a fagocita și distruge *Listeria monocytogenes*. În schimb, remarcă o proporție semnificativ mai mare de pneumonocite tip II la silicotici, ceea ce sugerează o hiperplazie a celulelor respective. Deși constituie o reacție nespecifică a celulelor alveolare tip II la diverși stimuli (oxigen, virusuri, NO_2, iradiere etc.), hiperplazia regresează după încetarea factorului stimulant, încît aceste cercetări demonstrează că siliciul biologic activ persistă în plămîn ani îndelungați după încetarea expunerii, ceea ce explică evoluția bolii la ani de zile după sistarea la expunerea silicogenă.

Reacția țesutului pulmonar poate fi: *cronică* la expunere moderată în interval de 20—40 ani; *accelerată* la expunere progresivă a cantității de particule inhalate pe o durată de 5—15 ani și *difuză*, cu depunere alveolară importantă de particule într-o perioadă mai mică de 5 ani.

Modificările radiologice preced simptomele funcționale, încît explorarea funcțională uzuală este de utilitate redusă în diagnosticul silicozei de obicei.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristicile funcționale din silicoză sînt: 1) testele ventilatorii sînt normale în silicoza simplă; 2) silicoticii simptomatici pot prezenta un sindrom restrictiv, obstructiv sau mixt; 3) în cazurile complicate apar tulburări de difuziune alveolară și scăderea PaO_2 la efort; 4) complianța pulmonară este de obicei scăzută; 5) în silicoza terminală deficitul respirator este sever și hipoxemia foarte marcată.

ASOCIEREA SILICOZEI CU TUBERCULOZA

Riscul clasic al apariției tuberculozei la silicotici s-ar explica prin alterarea macrofagelor, principala celulă efectoare conferind rezistență împotriva tuberculozei.

Prevenirea apariției tuberculozei la silicotici se poate realiza prin: 1) prevenirea silicozei însăși în primul rînd și 2) chimioprofilaxia cu izoniazidă.

Pentru prevenirea silicozei se recomandă următoarele măsuri: 1) forare umedă pentru a preîntîmpina apariția de praf; 2) folosirea de mască protectoare; 3) ventilație corespunzătoare în sectoarele în care se formează praf; 4) folosirea de substituenți în locul siliciului, la materialele abrazive conținînd siliciu, atunci cînd este posibil; 5) limitarea timpului de expunere la praf.

Rezutatele chimioprofilaxiei cu izoniazidă par încurajatoare. După unele studii (Monaco 1964) administrarea izoniazidei reduce apariția tuberculozei de 14 ori, comparativ cu lotul de silicotici netratați. Barilkov (1969) constată o rată anuală de îmbolnăvire prin tuberculoză de peste 8 ori mai mică la cei tratați (0,32% față de 2,66% la netratați), iar Kovaleva (1969) relatează o scădere de aproape 10 ori a riscului tuberculozei la chimioprofilactizați un interval de 2 luni de cîte 2 ori pe an.

Vaccinarea BCG nu conferă protecție împotriva tuberculozei la silicotici, agravînd chiar pneumoconioza.

ASOCIEREA ÎNTRE SILICOZĂ ȘI CANCERUL BRONȘIC

Mai frecventă astăzi, asocierea silicozei cu carcinomul bronșic se datorește numai longevității actuale a silicoticului, ceea ce-l face candidat potențial la cancer bronșic. Carcinomul bronșic se asociază mai des cu formele simple și mai rar cu cele de silicoză tumorală masivă, ceea ce ar pleda împotriva unor eventuale proprietăți carcinogene ale siliciului. Siliciul ar poseda pentru unii chiar o acțiune protectoare împotriva carcinomului, pornind de la constatarea că în unele regiuni cancerul bronșic apare mai rar la silicotici decît la restul populației.

Expunerea exclusiv la siliciu nu comportă un risc carcinogen. În unele sectoare din mină, odată cu SiO_2 pot fi inhalate însă și unele substanțe cu potențial carcinogen (radiații ionizante, hidrocarburi policiclice aromatice din gazele de eșapament etc.).

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMOCONIOZA MINERILOR DE CĂRBUNE

Pneumoconioza minerilor de cărbune (Coal Workers' Pneumoconiosis) se definește prin acumularea de praf complex de cărbune în plămîn și reacțiile consecutive prezenței pulberilor.

Praful de cărbune din mine este o pulbere mixtă constituită în cea mai mare parte din cărbune, cantități reduse de pirită (FeS_2), magnetită (Fe_3O_4), calcit ($CaCO_3$), dolomit [$CaMg(CO_3)_2$], sulfuri, apă, urme de aluminiu și cuarț în cantități variabile. În ordinea descrescîndă a densității există următoarele tipuri de praf în minele de cărbune: antracit, șist bituminos și lignit.

Pneumoconioza minerilor de cărbune se clasifică în 2 forme: simplă și complicată (fibroza masivă progresivă).

Forma simplă se clasifică în categoriile 1, 2 și 3, în funcție de numărul de opacități mici (profuzia) în cîmpurile pulmonare, putîndu-se folosi și clasificarea detaliată în cele 12 subcategorii. Predomină opacitățile rotunde, cele neregulate fiind mai puțin frecvente cînd par mai curînd generate de fumat decît de praful de cărbune inhalat.

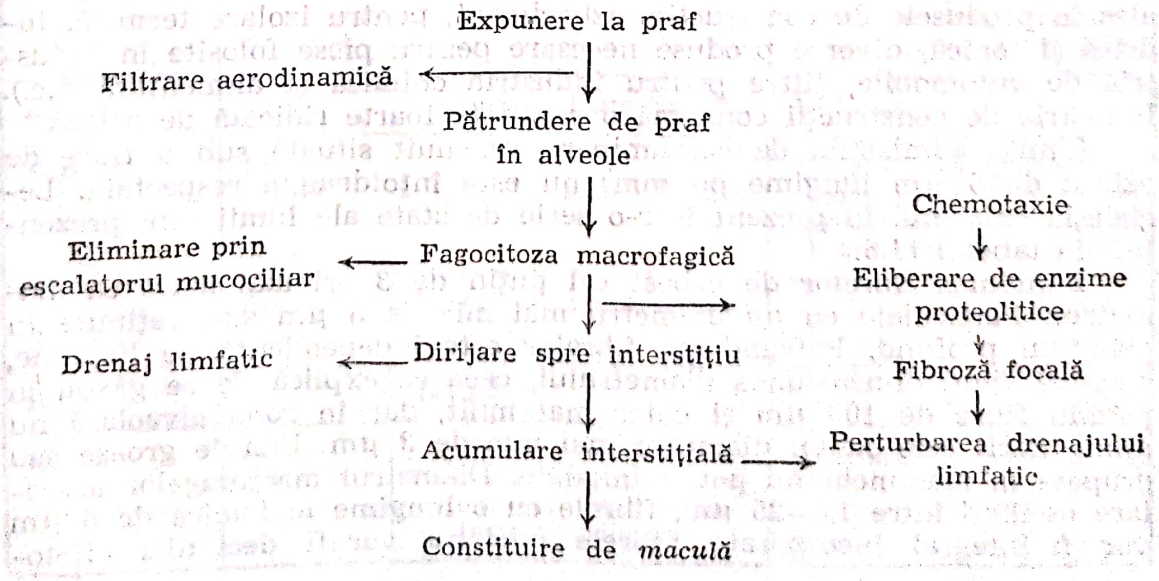
Pneumoconioza complicată evidențiază radiologic opacități mari, clasificîndu-se corespunzător în categoriile A, B și C din clasificarea U/C ILO/1971.

Prevalența actuală a pneumoconiozei minerilor de cărbune este în S.U.A. de 10%, forma complicată înregistrîndu-se la 0,4%, în proporții mai ridicate în minele de antracit.

Leziunea tipică este *macula* de cărbune care măsoară pînă la 5 mm în diametru. Praful inhalat este fagocitat de macrofage cu care migrează spre ganglionii limfatici hilari. Treptat, macrofagele se agregă în jurul bronhiolelor și constituie macule după mecanismul sugerat în schema lui Guidotti (1979).

Macroscopic maculele sînt în stadii diferite de dezvoltare. Pigmentul poate rămîne intracelular și la 10 ani după expunere. Interstițial se constituie o fibroză care se însoțește de dilatarea bronhiolelor respira-

Fig. 11.3. Schema constituirii maculei după expunere la praf de cărbune (după Guidotti, 1979)



torii asemănător situației din emfizemul centro-lobular. Ingestia particulelor inerte de cărbune poate duce lent la eliberarea de enzime cu potențial local lent.

În forma complicată de fibroză masivă progresivă, nodulii sînt formați din macule masive, bronhiolele sînt obstruate în masa de fibroză, structurile vasculare sînt invadate de fibroblaști, constituindu-se o endarterită obliterantă. Perfuzia pulmonară este afectată de tromboze locale. Evoluția este spre hipertensiune pulmonară cu *cor pulmonale* și insuficiență congestivă progresivă.

Heise și col. (1979) întîlnesc o frecvență semnificativ mai redusă a HLA-A_1 în pneumoconiozele simple și complicate ale minerilor de cărbune față de grupul martor de referință, dar se arată prudenți în concluzii.

Ca și în silicoză, odată cu sistarea expunerii, tratamentul se va adresa complicațiilor, măsurile preventive deținînd rolul în scăderea incidenței acestor pneumoconioze, așa cum s-a și constatat în ultimele decade.

AZBESTOZA

Este o fibroză pulmonară interstițială difuză determinată de inhalarea de fibre de azbest (praf respirat) cu sau fără reacție a pleurei viscerale și/sau a celei parietale.

Azbestul este denumirea generică a unor silicați de magneziu hidratați caracterizați prin structură cristalină filamentoasă (fibre). Se prezintă sub 2 forme: forma *buclată* (serpentine asbestos), *crizofil,* alb, varietate care reprezintă 90—95% din azbestul folosit în industrie și de *amfibol,* reprezentat de *crocidolit* (azbest albastru), *amosit* (azbest brun), principalele categorii, precum și de antofilit, tremolit și actinolit.

Producția mondială de azbest a crescut de 80 000 ori între 1877 și 1977, iar folosirea industrială a azbestului s-a mărit de 7 ori în Anglia și S.U.A. în ultimii 60 ani.

Azbestoza apare consecutiv expunerii prelungite la inhalare de azbest, riscul fiind prezent la extrasul din mine sau la prelucrarea industrială (fabricarea materialelor din azbest sau incluzînd și azbest, mai ales în produsele de construcție, azbociment, pentru izolare termică, hidrică și fonică, diverse produse necesare pentru piese folosite în industria de automobile, filtre pentru industria chimică și alimentară etc.). Industria de construcții consumă o cantitate foarte ridicată de azbest.

Limita admisibilă de contaminare, obișnuit situată sub 5 fibre de azbest de 5 μm lungime pe mm^3 nu este întotdeauna respectată. Legislația existentă în prezent într-o serie de state ale lumii este prezentată în tabelul 11.6.

Lungimea fibrelor de azbest cel puțin de 3 ori mai mare ca diametrul. Particulele cu un diametru mai mic de 5 μm sînt reținute în plămînul profund. Pătrunderea fibrelor este independentă de lungime, decisivă fiind dimensiunea diametrului, ceea ce explică de ce găsim în plămîn fibre de 100 μm și chiar mai mult, dar în zona alveolară nu ajung decît cele cu un diametru mai mic de 3 μm. Fibrele groase sau grupate în mănunchi nu pot fi inhalate. Diametrul macrofagelor alveolare oscilînd între 12—25 μm, fibrele cu o lungime mai mică de 5 μm vor fi integral încorporate. Fibrele mici nu vor fi deci nici citoto-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11.6.

Reglementarea concentraţiilor standard de azbest permise în diferite state
(după Asbestos International Association, mai 1978)

Teritoriul	Reglementările şi concentraţiile standard		Interdicţii sau excepţii
Australia	Reglementări există pentru fiecare stat, elaborate de National Health and Medical Research Council din Australia care sînt în genere similare celor din S.U.A. şi Anglia	4 f/ml toate tipurile	Folosirea crocidolitului este limitată în unele state, fiind necesară aprobare specială. În alte state, folosirea este interzisă. Utilizarea sub formă de spray necesită aprobare în majoritatea statelor.
Africa de Sud	Similare cu Australia, dar pentru operaţiile de minerit sînt în studiu dispoziţii care urmăresc stabilirea unui standard de 2 f/ml pe etape		
Austria		3 f/ml toate tipurile	Nici una
Belgia	În proiect	2 f/ml toate tipurile	Spray
Canada	Instrucţiuni speciale pentru minerit	Diferite standarde în fiecare provincie, de la 2 f/ml la 5 f/ml	
Danemarca	1972 În studiu	2 f/ml toate tipurile 1 f/ml	Spray, izolare fonică, termică sau hidrică. Limitări suplimentare includ folosirea crocidolitului, supus la excepţie.
Elveţia		1 mg/m³ — toate tipurile	Nici una
Finlanda	Iulie 1977	2 f/ml — toate tipurile	Folosirea sprayurilor cu crocidolit numai cu aprobarea de la Labour Protection Board.
Franţa	August 1977	2 f/ml — toate tipurile	Spray
R.D.G.		100 ppcc	
R.F.G.	Iunie 1977	2 f/ml — crisotil, amosit Fără standard pentru crocidolit (praf fin, 0,1 mg/m³ — toate tipurile)	Nici una

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11.6. (continuare)

Teritoriul	Reglementările și concentrațiile standard		Interdicții sau excepții
Irlanda	1972 1975	2 f/ml crisotil, amosit 0,2 f/ml crocidolit Amendament ce se aplică în toate situațiile la manufacturare	Nu există prohibiție. Dispoziții speciale sînt prevăzute cînd este implicat crocidolitul, ca: marcarea containerelor, notificare de la inspectori
Italia	Niciuna	Instituto Medicine di Lavoro a recomandat 2 f/ml pentru crisotil, amosit, crocidolit, se recomandă „praf nedectabil"	Unele sindicate au înțelegeri cu angajații să aplice standardele din S.U.A.
Norvegia	1973 Modificat aprilie 1977	5 f/ml — toate tipurile 2 f/ml — toate tipurile cu excepția crocidolitului	Spray; izolare electrică, acustică, hidrică, crocidolit (supus la excepție)
Olanda	Aprilie 1977	2 f/ml crisotil, amosit Nu există standard pentru crocidolit	Spray, izolare termică, acustică, decorativ sau pentru protecție. Toate formele de folosire a crocidolitului. Totul este supus excepției pentru posibilitate de realizare economică sau tehnică.
Regatul Unit al Marii Britanii și al Irlandei de Nord	1969	2 f/ml crisotil, amosit 0,2 f/ml crocidolit (Dacă sînt necesare reglementări suplimentare incluzînd adoptarea unor standarde exacte pentru concentrația de praf de azbest, se ia în considerare în mod obișnuit avizul de la Advisory Committee of Asbestos.	Nu există prohibiție. Dispoziții speciale sînt prevăzute cînd este implicat crocidolitul, ca: marcarea containerelor, notificare la inspectori.
Suedia	1975 1/7/1976	2 f/ml — toate tipurile cu excepția crocidolitului 1 f/ml — idem	Folosirea crocidolitului în produsele de azbociment (1975) exceptînd utilizarea pentru țuburi (1976), dușumea și acoperirea pereților.
S.U.A.	Occupational Safety and Health Administration (OSHA) 1972 5 f/ml toate tipurile Iulie 1976 2 f/ml toate tipurile (OSHA studiază o eventuală reducere a standardului la 0,5 f/ml)		Spray-ul este prohibit în unele state.
U.R.S.S.	Standardele exprimate în mg/m³ variază cu procentul de azbest prezent în praf. 1 mg/m³ > 30% azbest 2 mg/m³ 10—30% azbest 6—1 mg/m³ < 10% azbest		

Scanned with OKEN Scanner

xice, nici carcinogene. Fibrele lungi nu pot fi încorporate în întregime de macrafoge încît vor distrug membrana macrofagelor și în consecință nu vor putea fi eliminate ci vor rămîne în plămîn.

Natura mineralogică și caracteristicile dimensionale decid soarta fibrelor de azbest în aparatul respirator. Crisotilul, chimic mai fragil și constituit din fibre fine, este mai rapid expulzat decît amositul, care prezintă o inerție marcată datorită structurii și dimensiunilor. Fibrele de crisotilul sînt mai scurte decît cele de crocidolit, ceea ce explică prohibiția utilizării acestora în numeroase state.

În macrofag fibrele reacționează cu proteinele celulare și feritina, constituind corpii feruginoși sau azbestozici. Fibrele și corpii feruginoși sînt epurați lent și cea mai mare parte rămîn stocați în țesutul pulmonar.

Manifestările patologice apar numai după o expunere foarte îndelungată, de zeci de ani și constau din pleurezii, îngroșări și calificări pleurale, fibroză interstițială difuză a plămînului, precum și cancer pleural (mezoteliom), bronșic, peritoneal și al altor organe.

Fibrele pot migra pe cale limfatică spre ganglioni sau spre plămîn și diafragm, în funcție de gradul lor de finețe. Caracteristicile dimensionale ale fibrelor de azbest explică frecvența lor mai ridicată în mezoteliomul pleural.

Constituirea corpilor feruginoși este un proces intracelular progresiv care se poate produce după luni și ani de la expunere. Reprezintă 1—2% din totalul fibrelor și în nefibrogene. Nu se știe de ce unele particule se transformă în corpi azbestozici și altele nu, dar se pare că se formează numai din particulele mai lungi de 5 μm, care nu pot fi în întregime încorporate. Se admite că prezența corpilor azbestozici reflectă probabil gradul de expunere a populației la azbest.

În azbestoză, Gregor și col. (1979) constată o frecvență semnificativ mai ridicată a HLA-B_{27} comparativ cu muncitorii expuși la azbest dar fără azbestoză și cu persoanele neexpuse. În cadrul grupului cu azbestoză, cei cu HLA-B_{27} prezintă o expunere semnificativ mai scurtă la inhalare de praf față de cei fără azbestoză. Riscul de a contracta o azbestoză apare de 2,4 ori mai mare la cei cu antigeni HLA-B_{27}, ceea ce sprijină ipoteza că acest antigen se asociază cu o sporire a susceptibilității la efectele nocive ale azbestului asupra plămînului. Concluziile sînt însă privite cu mare precauție deoarece nu s-a putut studia situația comparativ la cei cu HLA-B_{27} pozitiv și HLA-B_{27} negativ în condiții egale.

Fibroza pulmonară difuză este manifestarea tip cu tabloul clinic dominat de o dispnee progresivă ce apare la eforturi din ce în ce mai reduse. Tusea și expectorația pot însoți dispneea în episoadele de suprainfecție bronșică. Hipocratismul digital este frecvent ca și o discretă cianoză. Stetacustic se înregistrează raluri crepitante la bazele pulmonare, Radiologic, inițial trama vasculară este accentuată, cu predominanță sugestivă la baze. Apar apoi opacități micronodulare realizînd un aspect reticulo-micro-nodular. Se întîlnesc adesea imagini „în fagure" (honeycomb lung), linii orizontale mici (Kerley), traducînd o obstrucție limfatică, precum și opacități pleurale adesea. Ceea ce diferențiază imaginile din azbestoză de cele din alte fibroze sînt tocmai imaginile pleurale, mai ales calcificările. Alterarea conturului siluetei cardiace reprezintă cea mai precoce modificare radiologică la muncitorii expuși inhalării de azbest.

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea funcțională evidențiază un sindrom restrictiv pur, iar mecanica toraco-pulmonară arată o complianță diminuată. Se produce curînd, chiar înainte de alterarea volumelor pulmonare, scădere a capacității de transfer alveolo-capilar, scăderea PaO_2, inițial la efort, mai tîrziu și în repaus, fără modificarea $PaCO_2$, datorită hiperventilației consecutive hipoxiei.

Evoluția este progresivă spre o insuficiență respiratorie, *cor pulmonale*, agravate de pusee repetate de infecție respiratorie.

Patologia pleurală determinată de inhalarea de azbest constă în pleurezii lichidiene, îngroșări pleurale și calcificări pleurale pe de o parte, mezotelion pleural pe de alta.

Clinic, pleureziile sînt adesea bilaterale, cu lichid sero-sanguinolent în cantitate relativ redusă. Evoluția este prelungită, pleureziile putîndu-se croniciza.

Plăcile și calcificările pleurale sînt din ce în ce mai frecvent semnalate la persoanele expuse la azbest, constituind chiar un index de expunere profesională sau nu la azbest. De la simple îngroșări pleurale se poate ajunge la veritabile calcificări pleurale. Clinic asimptomatice, plăcile pleurale se localizează bazal sau lateral și preferențial pe pleura parietală. Precizarea uni- sau bilateralității calcifierilor pleurale la descrierea unui film radiologic la o persoană expusă la inhalare de azbest este foarte importantă deoarece localizarea este mai frecvent bilaterală la cei ce inhalează pulberi, calcificările unilaterale înregistrîndu-se adesea după o infecție sau traumatism, ceea ce facilitează diagnosticul diferențial.

Manifestările tumorale ale inhalării azbestului, deosebit de importante, nu intră însă în preocupările acestui capitol consacrat pneumoconiozelor.

PNEUMOCONIOZE RARE

Silicatoze neazbestiforme pot fi determinate de talc, caolin sau mică.

Talcul este un silicat de magneziu de structură lamelară. Este extras conținînd în asociere siliciu sau azbest. Produsele comerciale conțin cantități reduse de talc chimic pur și proporții variabile de azbest sau cuarț.

Se individualizează 3 tipuri de pneumoconioze induse de talc: *talco-silicoza, talco-azbestoza și talcoza nesclerogenă.*

Talco-silicoza prezintă un tablou clinic asemănător silicozei.

Talco-azbestoza îmbracă aspectul clinic al unei insuficiențe respiratorii cronice evoluînd lent spre *cor pulmonale*. Radiologic, pe lîngă imaginile de fibroză apar și opacități nodulare și plăci pleurale („plăci de talc"), care ar putea fi constituite însă de azbestul component al prafului inhalat odată cu talcul.

Talcozele nesclerogene, întîlnite în Europa, se datoresc inhalării de talc cu conținut minim de siliciu sau azbest. Tabloul clinic este discret, iar radiologic apar opacități reticulo-micronodulare, rar pseudo-tumorale. Evoluția sindromului este variabilă, adesea spre agravare.

Kaolinozele, rare, pot fi mixte sau pure ca și *micatozele.*

Sideroza sau pneumoconioza muncitorilor care sudează electric se datorește inhalării pulberilor de oxid de fier. Simultan cu oxidul de fier

Scanned with OKEN Scanner

se inhalează și o importantă cantitate de fum toxic. Radiologic apar opacități mici puțin numeroase care regresează. Examinînd un lot de 661 muncitori de la sudură electrică, Attfield (1978) constată prezența unor opacități mici, de obicei de categoria 0/1, la 7% din lot. Prezența opacităților s-a corelat cu o durată mai mare de expunere la inhalare a fumului conținînd particule de fier. Numărul redus de cazuri clasate într-o categorie mai mare de 0/1 s-ar explica prin potențialul rezolutiv al opacităților. Nu se exclude însă și apariția unor forme mai severe de sideroză, deoarece ocupația inducînd afecțiunea este de durată mai recentă.

Metalele dure (*cobalt, tungsten, titaniu, vanadiu* etc.) pot produce o pneumoconioză fibrogenă evoluînd spre insuficiență respiratorie.

Recent s-au relatat 5 cazuri de *pneumoconioze complexe* (silicoză asociată cu pneumoconioză la cobalt) la tehnicieni dentari lucrînd de 8—31 ani la confecționarea și șlefuirea protezelor dentare, cu tablou clinic de fibroză difuză (Carles și col., 1978).

Staniul *(stanoza)* și bariul *(baritoza)* induc pneumoconioze de acumulare exclusiv, nesclerogene, cu prezența de opacități radiologice evidente, fără tulburări funcționale.

Fibrele de sticle determină prin inhalare un răspuns tisular minim din partea plămînului constînd în mobilizarea macrofagelor, fără reacție fibrogenă.

BIBLIOGRAFIE

1. Attfield M. D., Ross D. S., *Radiological abnormalities in electric-arc welders.*, B. J. Ind. Med., 1978, 35, 117—122.
2. Baeten J. et al., *Nature, structure, and properties of asbestos cement dust*, Br. J. Ind. Med., 1980, 37, 33—41.
3. Becklake M. R., *Asbestos-related diseases of the Lung and Other Organs. Their Epidemiology and Implications for Clinical Practice*, State of the Aart. Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 114, 187—227.
4. Becklake M. R. et al., *Radiological changes after withdrawel from asbestos exposure*, Br. J. Ind. Med., 1979, 36, 23—28.
5. Bennet J. G. et al., *The relationship betweon coal rank and the prevalence of pneumoconiosis*, Br. J. Ind. Med., 1979, 36, 206—210.
6. Bignon J., *Les contaminants fibreux*, Rev. fr. Mal. Resp., 1979, 7, 675—677.
7. Bignon J., *Classification radiologique (B.I.T.) utilisée dans la pathologie respiratoire de l'amiante*, Rev. fr. Mal. Resp., 1979, 7, 69—72.
8. Bouffant Le L. et al., *Étude expérimentale du devenir des fibres d'amiante dans l'appareil respiratoire*, Rev. fr. Mal. Resp., 1979, 7, 707—716.
9. Bauffant Le L. et al., *Quelques observations sur les fibres d'amiante et les formations minérales rancontrées dans les poumons asbestosiques*, Rev. fr. Mal. Resp., 1976, 4, suppl. 2, 121—140.
10. Brambilla C. et al., *Talcose pulmonaire à propos d'une observation avec étude ultrastructurale et minéralogique*, Poumon et Cœur, 1978, 34, 3, 203—206.

Scanned with OKEN Scanner

11. Carles P. et al., *Le test des rossettes rhumatoïdes au cours de la silicose*, Poumon et Cœur, 1937, 29, 3, 351—360.
12. Carles P. et al., *Pneumoconioses complexes chez les prothésistes dentaires*, Poumon et Cœur, 1978, 34, 3, 189—192.
13. Churg A., Warnock M. L., *Analysis of the cores of asbestos bodies of the general population. Patiens with probable low-degree Exposure to asbestos*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 120, 781—786.
14. Fairman R. P., *Respiratory Status of Surface Coal Miners in the United States*, Arch. Envir. Health., 1977, 211—215.
15. Gibs G. W., *Etiology of Pleural Calcification A Study of Quebec Chrysotile Asbestos Miners and Millers*, Arch. Envir. Health., 1979, 76—83.
16. Golli V., *Nomenclatura și clasificarea actuală a imaginilor radiologice în pneumoconioze*, Radiologia, 1978, 17, 229—236.
17. Gregor A. et al., *The role of histocompatibility (HLA) antigens in asbestosis*, Br. J. Dis. Chest, 1979, 73, 245—252.
18. Gualde N., Leobardy de J., *HL-a and Silicosis, Am. Rev. Resp.* Dis., 1977, 116, 334—336.
19. Guerrin F. et al., *Résistance des voies aériennes dans l'anthoraco-silicose*, Rev. fr. Mal. Resp., 1975, 3, 11, 847—858.
20. Guidotti T. L., *Coal Workers'Pneumoconiosis and Medical Aspects of Coal Mining*, South. Med. J., 1979, 72, 4, 456—466.
21. Hankinson J. L. et al., *Maximal Expiratory Flows in Coal Miners*, Am. Rev. Respir. Dis., 1977, 166, 175—180.
22. Hanchison J. L. et al., *Pulmonary Air Space Size in Coal Miners*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 119, 391—397.
23. Heise E. R. et al., *HLA-Al and Coalworkers'Pneumoconiosis*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 119, 903—908.
24. Hirsch A., Menza L. D. I., *Utilisation de la classification radiologique internationale des pneumoconioses BIT/UC chez 302 sujets exposés à l'amiante.* Rev. fr. Mal. Resp., 1979, 7, 695—706.
25. Irwing L. M., Rocks P., *Lung function and respiratory symptoms in silicotic and nonsilicotic Gold Miners*, Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 117, 429—436.
26. Kane Ph. B. et al., *Diagnosis of asbestosis by transbronchial biopsy*, Am. Rev. Respir. Did., 1977, 115, 689—694.
27. Varkey B. et al., *Asbestos-related diseases of lung and pleura*, Postgrad. Med., 1978, 63, 6, 48—64.
28. Léophonte P. et al., *Les pneumoconioses par le talc*, Rev. fr. Mal. Resp,. 1975, 3, 4, 363—384.
29. Léophonte P. et al., *Les silicoses pulmonaires (asbestose et béryllíose exceptées)*, Poumon et Cœur, 1978, 34, 3, 193—201.
30. Maillard J. M., *Silicose et cancer bronchique*, Poumon et Cœur, 1980, 36, 41—48.
31. Mitchel C. A., *Early Lung Disease in Asbestos-Product Workers*, Lung, 1978, 154, 261—272.
32. Morgan W. K. C., Lapp N. L., *Respiratory disease in Coal Miners*, State of the Art, Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113, 531—559.
33. Morgan A., Holmes A., *Concentrations and dimensions of coated and uncoated asbestos fibres in the human lung*, Br. J. Ind. Med., 1980, 37, 25—32.
34. Muir D. C. F., *Pulmonary function in Miners Working in British Collieries. Epidemiological investigations by the National Coal Board.*, Bull. Physiopath. resp., 1975, 11, 403—414.
35. Pierce J. W., Kerr I. H., *Immunologic diseases and the lung*, Radiol. Clin. N. Am., 1978, 16, 3, 389—406.

Scanned with OKEN Scanner

36. Pilat L., *Boli profesionale ale aparatului respirator*, în Medicina Internă, vol. I (sub redacția I. Bruckner), Ed. Med. București, 1979.
37. Rasmussen F. V. et al., *Lung function and Long-Term Exposure to Cement Dust.*, Scand. J. resp. Dis., 1977, 58, 252—264.
38. Robience Y. et al., *La fonction pulmonaire régionale chez les huilleurs*, Bull. europ. Physiopath. resp., 1978, 14, 23—30.
39. Robok K., *The biological effect of duts of asbestos*, Rev. fr. Mal. Resp., 1976, 4, suppl. 2, 97—104.
40. Rubino G. F. et al., *Mortality of chrysotile asbestos workers at the Balngero Mine, Northern Italy*, Br. J. Ind. Med., 1979, 36, 187—194.
41. Sadoul P., *Fonctions Respiratoires et Pneumoconioses*, Bull. Physiopath. resp., 1975, 11, 395—402.
42. Sargent E. N. et al., *Bilateral pleural Thickning, A manifestation of asbestos dust exposure*, Am. J. Roentgenol., 1978, 131, 579—585.
43. Samet J. M. et al., *Absence of Synergism between Exposure to asbestos and cigarette smoking in asbestosis*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 120, 75—82.
44. Scansetti G. et al., *Cement, Asbestos, and Cement-Asbestos Pneumoconiosis*, Arch. Envir. Health., 1975, 30, 272—275.
45. Schuyler M. R. et al., *Bronchoalveolar Lavage in Silicosis Evidence of Type II Cell Hyperplasia*, Lung, 1980, 157, 95—102.
46. Sébastien P. et al., *Les pollutions atmosferiques urbaines par l'asbeste*, Rev. fr. Mal. Resp., 1976, 4 suppl. 2, 51—62.
47. Snider J. R. D. E. *The Relationship beween Tuberculosis and Silicosis*, Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 118, 455—460.
48. Vaillat J. R., Boutin C., *Radiographic Changes in Chrysotile Mine and Mill Ex-Workers in Corsica*, Lung, 1980, 157, 155—163.
49. Voisin C. et al., *L'insuffisance respiratoire aiguë du meneur de charbon pneumoconiotique*, Lille Méd., 1975, 20, 5, 458—471.
50. Ziskind M. et al., *Silicosis*, State of the Art. Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113, 643—665.
51. Weill H. et al., *Influence of dose and Fiber Type on Respiratory Malignancy Risk in Asbestos Cement Manufacturing*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 120, 345—354.
52. * * * *Special Report of U.I.C.C. Cincinati Classification of the Radiographic Apperences of Pneumoconioses: A Cooperative study by the U.I.C.C. Committee*, Chest, 1970, 58, 57—67.
53. * * * *Report of the Committee on Environmental Health. American College of Chest Physicians. The Pulmonary Response to Fiberglass Dust*, Chest, 1976, 69, 216—219.
54. * * * *Task Force om Occupational Respiratory Disease (Pneumoconiosis)*, Minister of National Hearth and Welfare, Canada, Otawa, 1979.

Scanned with OKEN Scanner

12

PNEUMONIILE BACTERIENE

Pneumonia se definește ca o inflamație, de obicei acută, a parenchimului pulmonar.

După structurile anatomice afectate se clasifică în forme sistematizate (lobare, segmentare) și difuze, nesistematizate (lobulare și interstițiale) sau combinate. Formele lobulare afectează bronhiile terminale și/sau cele respiratorii (bronhopneumonie).

Aceste criterii tind să treacă pe plan secundar în ultimii ani, clasificarea etiologică, care condiționează tratamentul, indiferent de extensia anatomică, devenind prioritară. Pentru Finland (1979), există 5 mari categorii etiologice de pneumonii: 1) bacteriene; 2) fungice; 3) determinate de agenți filtrabili; 4) parazitare și 5) diverse (reumatice, alergice, chimice, de iradiere, etc.), clasificare care lasă deschisă lista diverselor varietăți etiologice ce pot apărea în viitor.

În acest capitol ne vom ocupa exclusiv de pneumoniile bacteriene al căror profil clinic și etiologic s-a modificat considerabil față de tabloul clasic. Deoarece caracterele generale ale pneumoniilor au fost recent tratate la noi, ne vom mărgini la achizițiile mai recente din acest domeniu.

EPIDEMIOLOGIE

Deși antibioticele, și în primul rînd penicilina, au influențat în mod semnificativ *mortalitatea* prin pneumonii microbiene, letalitatea rămîne încă ridicată, afectînd 10—20% din cazuri, riscul de deces fiind de 2—3 ori mai mare în infecțiile pulmonare însoțite de bacteriemie. După datele disponibile din 1973 asupra mortalității prin pneumonii virale (A 91) și alte pneumonii (A 92) provenind din 23 state europene reunind 94,4% din populația Europei (cu excepția U.R.S.S.), s-au înregistrat 173 785 decese, ceea ce reprezintă în medie 38,9 decese la 100 000 locuitori. Numărul deceselor prin pneumonii virale exclusiv (A 91) fiind neglijabil (sub 1 la 100 000 locuitori), cifrele de mai sus reflectă practic mortalitatea actuală prin pneumonii bacteriene.

Anglia se menține în continuare în frunte cu cel mai ridicat număr de decese ce depășește în prezent 100 la 100 000 locuitori (fig. 12.1.).

Într-o serie de state europene, printre care și România, mortalitatea înregistrează valori între 50—65‰. Situația din celelalte continente, mult mai parțială (datorită neraportării datelor), este redată în fig. 12.2. și 12.3. În tabelele 12.1 și 12.2. apar cifrele de mortalitate din anii 1973—1977.

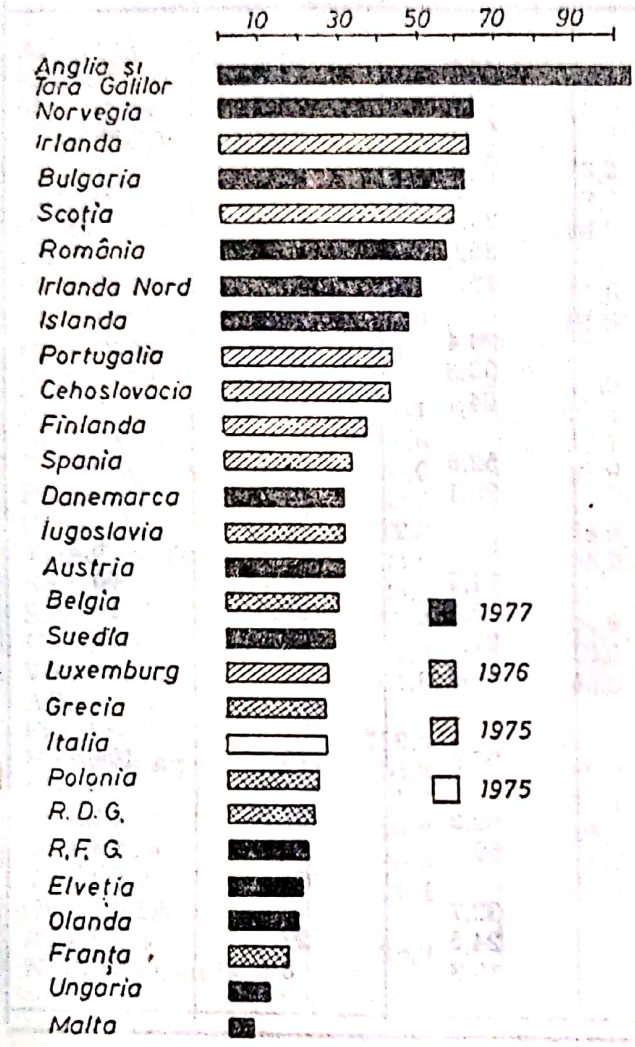


Fig. 12.1. Mortalitatea actuală prin pneumonie la 100 000 locuitori în Europa.

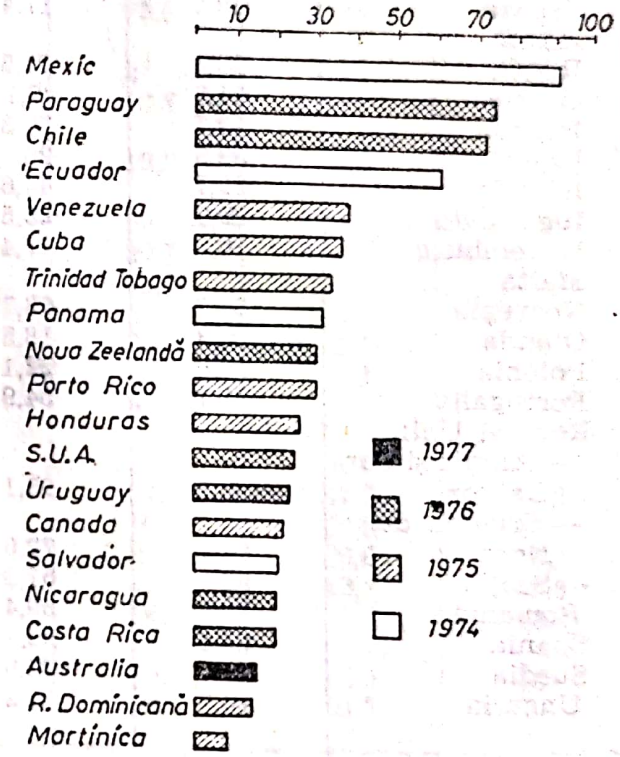


Fig. 12.2. Mortalitatea actuală prin pneumonie la 100 000 locuitori în America și Oceania.

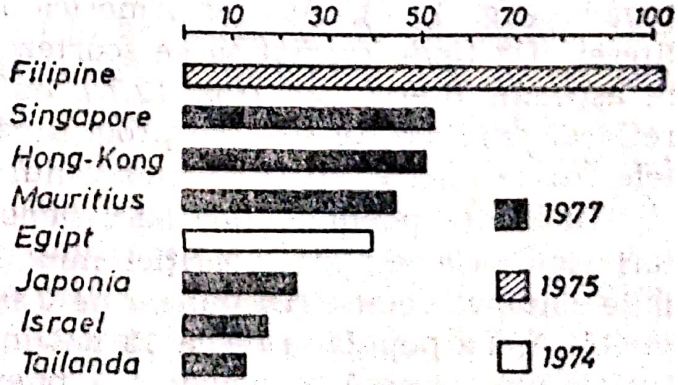


Fig. 12.3. Mortalitatea actuală prin pneumonie la 100 000 locuitori în Asia și Africa.

TABELUL 12.1.

Evoluția mortalității prin pneumonie (A 91+A 92) la 100 000 locuitori între anii 1973—1977 în Europa

Teritoriul	1973	1974	1975	1976	1977
Austria	35,7	37,6	45,9	42,2	29,8
Belgia	28,1	26,3	30,1	29	
Bulgaria	57,4	56,8	64,9	58,5	63
Cehoslovacia	36,5	37,6	42,7		
Danemarca	22,1	37,4	35,2	37,8	31
Elveția	18,9	18,1	20,6	21,3	19,2
Finlanda	35,9	37,7	36,6		
Franța	19,2	17,4	16,7	17	21,7
R.D.G.				23,6	
R.F.G.	23,5	21,5	28,4	23,8	
Grecia	31.3	27,1	33,3	26,1	
Irlanda	72,7	72,3	64,1		
Italia	33,3	26			
Islanda	29,7	44,6	52,8	43,2	48,2
Iugoslavia	29,9	28,5	36,1	30,6	
Luxemburg	16,2	27,4			
Malta				5,3	6,2
Norvegia	64,7	68,7	71,7	71,2	65
Olanda	25,3	18,5	15,8	15,9	18
Polonia	26,6	22,1	27,7	24,5	
Portugalia	59,7	54,9	43,3		
Regatul Unit					
— Anglia și Țara Galilor	95,1	95,1	97,6	113,3	104,8
— Irlanda de Nord	68,4	72,6	52,3	57,9	51,2
— Scoția	58	57,3	59	69,4	60,9
România	73,9	59,4		64,8	58,2
Spania	37,6	35,1	32,7		
Suedia	24	23,6	24,5	29	28,4
Ungaria	10,6	11,4	10,3	8,8	10.5

Decesele prin pneumonie afectează vîrstele extreme, în Europa înregistrîndu-se pe ansamblu 12,34% din totalul deceselor în 1973 la copii sub un an, 18,8% între 65—74 ani și 55% la cei de la 75 de ani în sus. Există însă variații mari în frecvența și ponderea deceselor pe grupe de vîrstă între state. Diagrama mortalității pe grupe de vîrstă seamănă cu litera „U" în unele state din răsăritul continentului și Portugalia (fig. 12.4.), Asia și America Latină (fig. 12.5.). Brațul stîng al literei „U" tinde treptat să se scurteze (fig. 12.6.) pentru ca diagrama să ia aspectul literei „J" (fig. 12.7.), cu brațul drept în creștere, ceea ce reflectă tendința de scădere progresivă a vîrfului de mortalitate la vîrstele foarte mici și sporirea numărului de decese la vîrstnicii înaintați.

Incidența pneumoniilor bacteriene este mai greu de stabilit. Cercetări riguroase asupra apariției îmbolnăvirilor pe loturi mari de populație sînt încă reduse. Dispunem de 3 asemenea anchete efectuate la adulți în S.U.A. La populația de la 18 ani în sus din San Francisco, Austerian (1975) înregistrează o incidență a pneumoniei pneumococice (confirmată

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12.2.

Evoluția mortalității prin pneumonie (A 91+A 92) la 100 000 locuitori între 1973—1977 în Africa, Asia și Oceania

Teritoriul	1973	1974	1975	1976	1977
AFRICA					
Egipt	40,9	39,7			
Mauritius	36,7	40		33,2	44,8
AMERICA					
Canada	22,8	23,2	24		
Chile	83,6	83,7	65,8	72,1	
Costa Rica	25,1	24,5		21,7	
Cuba	35,9		38,4		
Rep. Dominicană	16,1	15,6	15,5		
Ecuador	63,9	61,8			
Honduras	31,6	25	27		
Martinica		15,6	8,8		
Mexic	111,1	90,1			
Nicaragua	15,6	17,7	18,2	21,8	
Panama	35,6	32,9			
Paraguay	62,7		59	74,3	
Porto-Rico	32,3	29,9	30,7		
Trinidad-Tobago	35,6	25,3	33,5		
Salvador	23,3	23			
S.U.A.	27,4	24,9	24,1	25,1	
Uruguay	18,9	18,8	19,3	24,1	
Venezuela	44,8	42,3	38,9		
ASIA					
Filipine	119,5	110,7	102		
Hong-Kong	53,8	60,3	50,1	47,7	51,2
Israel	15,3	12,1	16	17,8	17,6
Japonia	24,8	26,1	27,4	26,6	23,3
Singapore	43,5	43,7	27,4	13,7	52,6
Thailanda	16,4	18,1	18,8		13,8
OCEANIA					
Australia	19,9		15,5	18,4	16
Noua Zeelandă			28,8	31,7	

serologic) de 2 la 1 000 locuitori. Foy și col. (1975) semnalează o incidență de aproximativ 1 la 1 000/an la 150 000 persoane supravegheate între 1971—1972 în Seattle (Washington). În schimb, urmărind pe interval de 2 ani un grup de 18 934 indieni din rezervația Navajo, trăind în condiții climatice aspre în zona platoului Colorado, Oseasohn (1978) constată o proporție globală ridicată, de peste 10—15 ori mai mare și anume de 20 la 1 000/an. Pneumoniile exclusiv pneumococice au apărut la 16,5/1 000 în primul an și 15,9 în al doilea an de observație. Maximum de îmbolnăviri au survenit la copiii mici (mai ales la cei sub un an) și la bătrîni. Sexul masculin a fost mai frecvent afectat la toate vîrstele. Pe de altă parte, la un lot de 87 bătrîni (72 ani vîrstă medie) cu afecțiuni cronice, în 27 luni de supraveghere activă apar 55 îmbolnăviri prin pneumonie pneumococică, dintre care 11 cu bacteriemie, cu o incidență de 14,2/1 000/an la această categorie de populație (Valenti 1978). Aproximativ 10% din cazurile spitalizate reprezintă în S.U.A. pneumoniile (Guckian 1978).

Scanned with OKEN Scanner

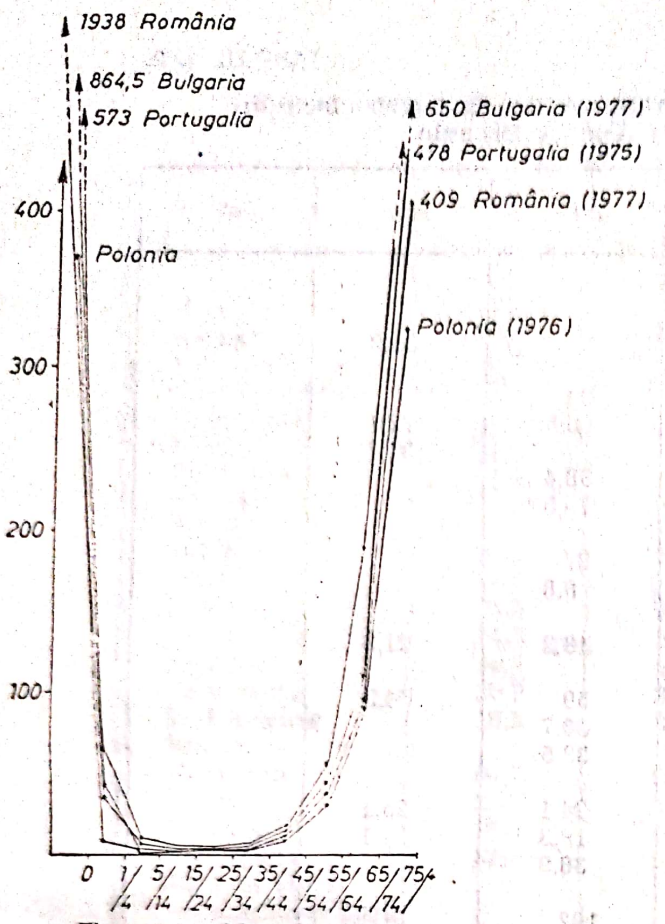


Fig. 12.4. Mortalitatea prin pneumonie pe grupe de vîrstă la 100 000 locuitori în Europa. Diagramă tip litera „U".

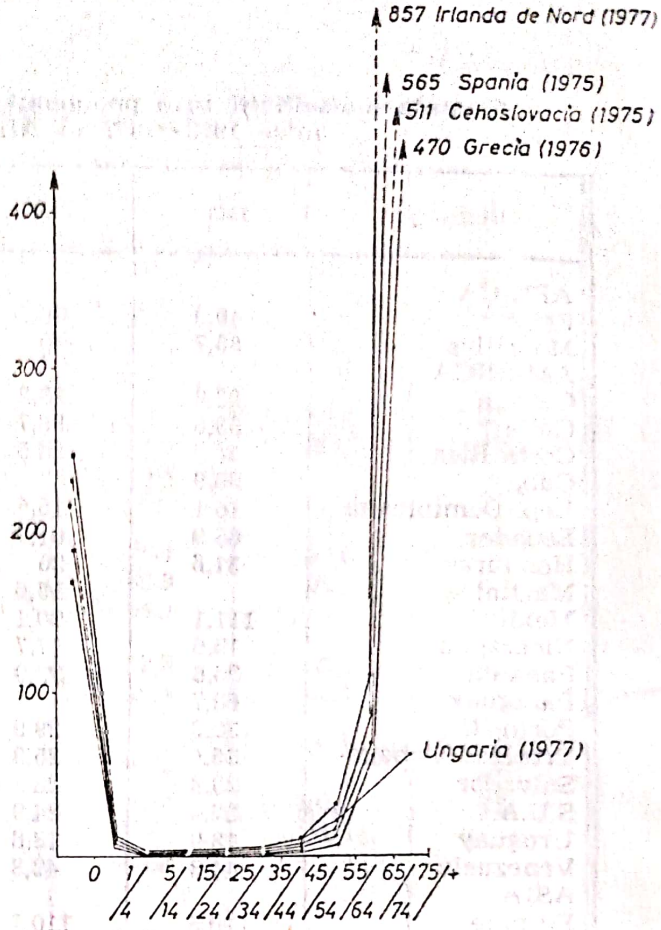


Fig. 12.5. Mortalitatea prin pneumonie pe grupe de vîrstă la 100 000 locuitori în Europa. Diagramă tip intermediar.

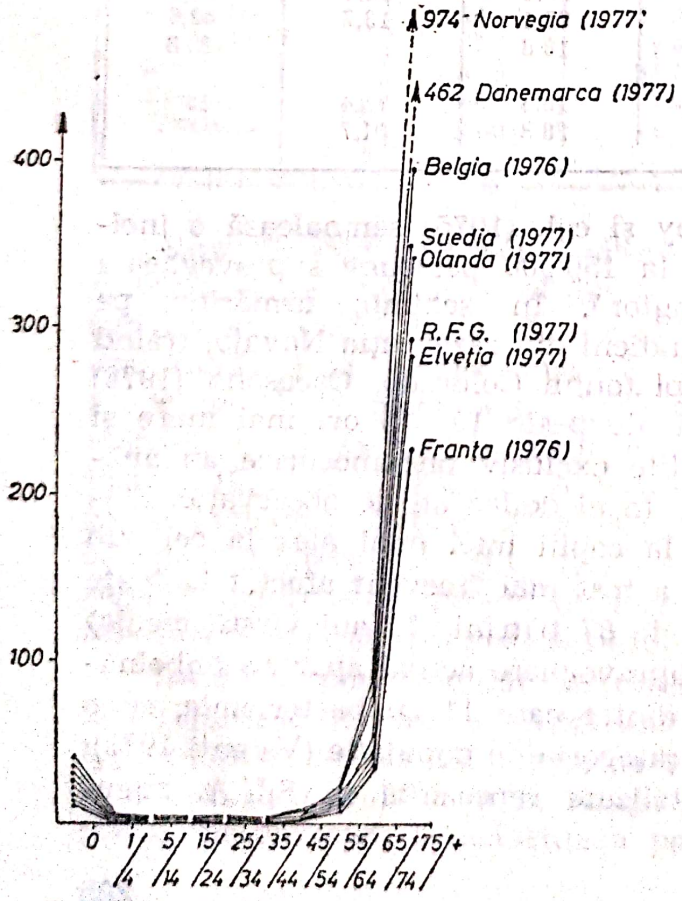


Fig. 12.6. Mortalitatea prin pneumonie pe grupe de vîrstă la 100 000 locuitori în Europa. Diagramă tip litera „J".

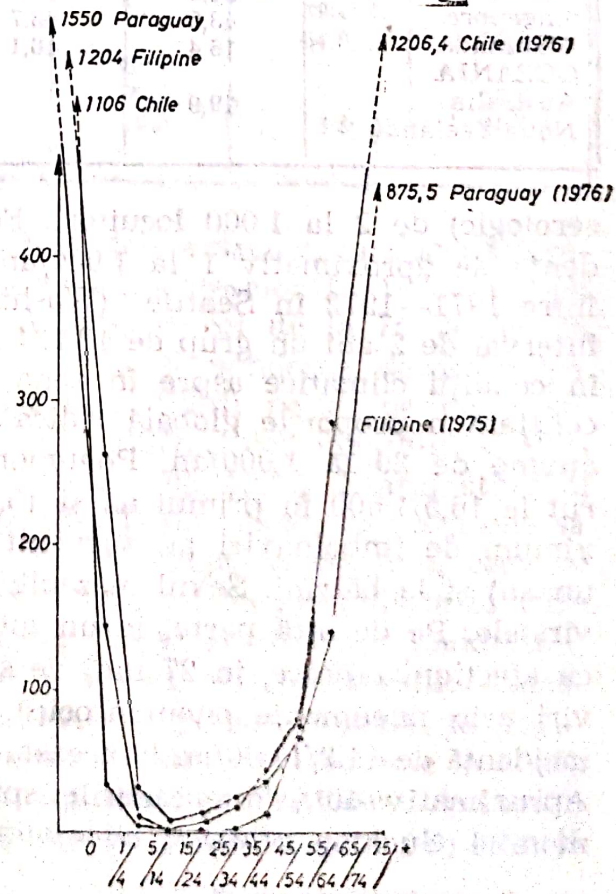


Fig. 12.7. Mortalitatea prin pneumonie pe grupe de vîrstă la 100 000 locuitori în Asia și America Latină.

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICARE ETIOLOGICĂ

În tabelul 12.3. este înfățișată lista germenilor care produc frecvent pneumonia în prezent.

Pneumoniile pneumococice rămîn încă cele mai frecvente, reprezentînd 30—40% din pneumoniile spitalizate diagnosticate prin aspirație transtraheală, 40—60% din cele diagnosticate prin culturi din spută efectuate anterior startului chimioterapiei și chiar 90% din cele bacteriene pentru Bruckner (1979). Streptococul de tip A, care complica frecvent odinioară gripa și rujeola, este rar întîlnit astăzi, în ultimii ani semnalîndu-se o sporire a pneumoniilor determinate de streptococi beta-hemolitici de tip B. Stafilococii survin mai rar la originea pneumoniilor microbiene, apărînd mai ales sub formă de suprainfecții sau infecții spitalicești. Germenii gramnegativi intervin din ce în ce mai des (10—20% din totalul pneumoniilor microbiene), proporția acestor pneumonii fiind în creștere, mai ales ca infecții nosocomiale. O oarecare extindere o cunoaște pneumonia, semnalată pentru prima oară în 1976, determinată de *Legionella pneumophila,* iar rolul germenilor anaerobi ca agenți patogeni ai pneumoniei este reconsiderat în ultimii ani ca urmare a ameliorării tehnicilor de investigație bacteriologică.

TABELUL 12.3.

Bacteriile care produc infecții ale plămînului

A. Germeni aerobi

1. *Grampozitivi*
— Streptococcus pneumoniae (pneumococul) 83 tipuri capsulate
— Streptococi hemolitici tip A (majoritatea)
— Alți streptococi aerobi
— Staphilococcus aureus
— Bacillus cereus

2. *Gramnegativi*
— Haemophilus influenzae
— Klebsiella pneumoniae (b. Friedländer) tip 1, 2, 4 și 5 mai ales
— Escherichia coli
— Pseudomonas aeruginosa și alte sp.
— Serratia
— Proteus
— Enterobacter etc.
— Neisseria meningitidis (meningococul)
— Neisseria catarrhalis (Branhamella catarrhalis din 1970)
— Salmonella sp.
— Eikenella corrodens

B. Germeni anaerobi

1. *Grampozitivi*
— Peptococcus
— Peptostreptococcus
— Eubacterium sp.
— Clostridium perfringens

2. *Gramnegativi*
— Bacteroides melaninogenicus
— Bacteroides fragilis
— Bacteroides oralis
— Fusobacterium nucleatum

Scanned with OKEN Scanner

OBSTACOLE ŞI FACTORI FAVORIZANŢI AI INFECŢIEI PULMONARE

Tractul respirator exercită o activitate neîntreruptă de purificare a aerului inspirat, încît în parenchimul pulmonar mediul este steril, lipsit de germeni. Un *mecanism complex de apărare* care îşi începe activitatea de la căile nazale, pe întreaga zonă conductivă a căilor aeriene, pînă la bronhiolele respiratorii, reprezentat de bariere anatomice, ramificaţiile bronşice, escalatorul muco-ciliar, reflexul de tuse, bronhoconstricţia şi imunoglobulinele secretorii (IgA mai ales) participă solidar pentru a expulza particulele ce pătrund în arborele respirator. Dincolo de bronhiolele respiratorii, în zona de schimb gazos, intră în acţiune surfactantul, transferina, imunoglobulinele G şi properidina B (care activează complementul pe cale alternă), rolul final de apărător revenind macrofagului alveolar pentru particulele ce ajung în plămînul profund.

Mecanisme suplimentare protejează plămînul împotriva infecţiei, ca afluxul de polinucleare şi alte celule mobilizate din măduva osoasă şi torentul sanguin în alveole, pentru a se asocia macrofagelor în acţiunea fagocitară. Inflamaţia alveolară modifică permeabilitatea prin membrana alveolo-capilară, ceea ce facilitează pătrunderea componentelor complementului, a anticorpilor şi a altor constituenţi cu acţiune imună (Reynolds şi Fick 1980). Se sugerează că plămînul ar avea mecanisme de apărare distincte pentru agresorii interni şi cei inhalaţi. Pentru germenii inhalaţi protecţia ar fi asigurată de macrofage, iar împotriva bacteriilor provenind din circulaţie ar acţiona polinuclearele. În sprijinul acestei ipoteze există argumente experimentale. Administrîndu-se intravenos la şoareci bacterii marcate radioactiv, după 4 ore mai rămîn în plămîn numai $1,5 \pm 0,2\%$ din *S. aureus* şi $0,8 \pm 0,1\%$ din *Proteus mirabilis* (din care mai sînt $22 \pm 0,2\%$ *P. mirabilis* şi $33,8 \pm 8,8\%$ *S. aureus*), ceea ce ar demonstra eficacitatea acţiunii polinuclearelor şi ar explica raritatea infecţiei hematogene.

Dar pneumococii sînt fagocitaţi de leucocite şi macrofage după opsonizare care include participarea complementului. Recent (Hof şi col., 1980) se sugerează existenţa unei diferenţe calitative şi cantitative care condiţionează ingestia bacteriilor de către macrofag sau leucocitele polinucleare. Pneumococul şi *E. coli* ar fi ingerate de polinucleare, iar *S. aureus* de macrofage. Cantitatea de opsonine disponibilă în alveole ar fi insuficientă pentru a face apt macrofagul să fagociteze pneumococul, dar este suficientă pentru a permite fagocitarea stafilococului. În aceste condiţii se produce un aflux polinuclear în alveole determinat de absenţa opsoninelor reprezentate de componentele labile (complement) în cazul infecţiei cu pneumococ. Experimental s-a demonstrat că distrugerea complementului la animale afectează fagocitoza pneumococului, dar fagocitoza stafilococului se desfăşoară normal, ceea ce face să se presupună că complementul nu ar fi necesar la fagocitoza stafilococului. Granulocitopenia nu influenţează, de asemenea, fagocitoza stafilococului dar afectează clearence-ul unor bacterii ca pneumococul sau *Pseudomonas aeruginosa* la şoareci, ceea ce se corelează cu observaţia clinică a prognosticului sever în pneumoniile pneumococice sau cu *P. aeruginosa* însoţite de leucopenie. Disponibilul şi eficienţa opsoninelor pentru fagocitoza bacteriilor de către macrofag ar putea fi principalul factor de apărare a plămînului faţă de bacteriile inhalate.

Scanned with OKEN Scanner

Riscul de infecție a plămînului crește atunci *cînd mecanismele de apărare nespecifice și specifice sînt alterate.*

Majoritatea germenilor trăiesc ca saprofiți în orofarinx, colonizarea lor producîndu-se în condiții de flectare a reacțiilor de apărare.

Pe primul loc ca *factori favorizanți* ai infecției pneumonice se înscriu ca pondere *infecția gripală, afecțiunile cronice, alcoolismul cronic* și *asistența în condiții de terapie intensivă.* Alți factori de risc sînt: supradozarea de medicamente, afecțiunile esofagului (anomalii de cinetică esofagiană, fistule traheo-esofagiene), traumatismele craniene, obstrucția intestinală, stările de inconștiență, epilepsia, anestezia generală, splenectomia, anemia cu celule falciforme și expunerea acută la inhalarea de gaze nocive. În era preantibiotică amigdalectomia în poziție semi-șezîndă favoriza aspirația, dar extracția dentară plasează bolnavul într-o situație similară.

Infecția gripală favorizează multiplicarea (colonizarea) germenilor și consecutiv infecția, încît pneumonia este mai frecventă în perioadele de epidemii, afectînd cu predilecție copiii mici și bătrînii, cu organisme debilitate mai ales, cu letalitate ridicată.

Mecanismele clasice prin care infecția virală favorizează infecția bacteriană sînt: 1) descuamarea epiteliului bronșic produsă de virus, ceea ce împiedică activitatea de clearence a escalatorului muco-ciliar și permite invadarea microbiană și 2) edemul din alveole care devine mediu propice proliferării germenilor și alterează indirect fagocitoza.

Cercetări recente (Jakab 1977) sugerează și eventualitatea altor mecanisme. Experimental se constată că infecția virală suprimă activitatea bactericidă intrapulmonară nu numai în zonele cu condensare pulmonară ci și în cele fără condensare pulmonară, dar multiplicarea microbiană apare exclusiv în zonele de condensare. Virusurile ar acționa asupra macrofagelor alterîndu-le capacitatea de digestie intracelulară a bacteriilor ingerate, fără a împiedica însă ingestia germenilor de către macrofag. Colonizarea ar putea fi un factor adițional într-un plămîn în care mecanismele bactericide sînt deja suprimate. Pe de altă parte se demonstrează că imunizarea prealabilă cu *P. mirabilis* împiedică multiplicarea aceluiași germen la animalele ulterior infectate cu virus și *P. mirabilis,* în timp ce imunizarea cu *S. aureus* nu asigură o protecție similară, ceea ce arată că în interacțiunea virus-bacterie în plămîn, bacteria deține un rol propriu. Cunoașterea factorilor de apărare ai organismului și rolul agentului infecțios ar putea conduce la metode de prevenire a proliferării bacteriene în infecția virală pulmonară.

Afecțiunile cronice ca bronhopneumopatia cronică nespecifică, afecțiunile maligne, cardiopatia obstructivă, hepatita cronică, insuficiența renală cronică, ateroscleroza, diabetul zaharat, accidentele vasculare cerebrale, ca și arsurile grave și transplantele renale predispun la apariția pneumoniei microbiene și-i agravează evoluția și prognosticul.

Alcoolismul cronic se înscrie ca factor de risc major, determinînd forme bronhopneumonice cu tablou clinic sever și evoluție prelungită. Alcoolismul produce periodic tulburări de conștiență și alterează mecanismele de apărare, încît favorizează aspirația și ar suprima granulocitopoieza, ceea ce explică mortalitatea foarte ridicată în pneumoniile cu leucopenie.

Asistența în condiții de terapie intensivă, mai ales prin instrumentarul introdus în căile aeriene pentru intubație, administrare de medicamente etc. favorizează infecțiile nosocomiale.

Scanned with OKEN Scanner

Infecțiile nosocomiale (spitalicești) definite ca infecții ce se dezvoltă la un bolnav după spitalizare, cu condiția ca infecția să nu fi fost prezentă nici în stadiu de incubație la internarea pacientului, survin în căile aeriene inferioare la 15—35% din cazuri (Reynolds și Fick, 1980) și sînt reprezentate mai ales de către germenii gramnegativi. Apar cu precădere la bolnavii care beneficiază de tratament pe cale inhalatorie, dispozitivele de administrare a medicamentelor putînd încorpora și aerosoli microbieni. Curățirea și sterilizarea riguroasă a echipamentului utilizat, simultan cu spălarea repetată a mîinilor de către personalul de asistență reduce aceste infecții iatrogene.

Postoperator, mai ales la cei cu deficit respirator anterior, pot apărea complicații infecțioase pulmonare favorizate de deshidratare, diminuarea reflexului de tuse, apariția de micro- și macrotelectazii, descreșterea clearence-ului particulelor inhalate și a germenilor, durere, analgetice și hipoxie. Diminuarea clearence-ului bronșic și alveolar duce la colonizarea bacteriană rapidă în zonele atelectaziate.

Condițiile imunodepresive (transplantul de organ, corticoterapia prelungită etc.), splenectomia și anemia cu celule falciforme se asociază cu o frecvență mai mare pneumoniilor bacteriene. Se presupune că splina ar distruge bacteriile încapsulate în absența anticorpilor. Anemia cu celule falciforme favorizează apariția unor pneumonii pneumococice severe datorită probabil unui complex de factori, ca deficiențe în opsonizarea pneumococilor, atrofie splenică, alterarea capacității fagocitare a celulelor reticuloendoteliale.

Asocierea vîrstei înaintate cu situațiile de mai sus sporesc și agravează riscul. Tonusul muscular redus al bătrînilor reduce eficacitatea reflexului de tuse, ceea ce împiedică expulzarea secreților traheo-bronșice favorizînd multiplicarea microbiană.

PATOGENIE

Germenii microbieni pot ajunge în plămîn prin mai multe căi: 1) aspirație din orofarinx; 2) direct (traumatic sau chirurgical); 3) extensie prin contiguitate (abces subfrenic de ex.); 4) hematogen, de la focare infecțioase situate la distanță. Cel mai frecvent mecanism este aspirația secreților din căile aeriene superioare determinînd *pneumonia aspirativă*.

Experimental s-a demonstrat că șobolanii cărora li s-au inoculat pneumococi în nazofarinx contractează o pneumonie numai dacă sînt supuși la răceală, anestezie, administrare de opiacee, sau intoxicație alcoolică, factori care diminuează reflexul epiglotic (care împiedică pătrunderea secreților în căile aeriene inferioare) și facilitează astfel aspirația. Mecanismul aspirativ este sugerat și de sectoarele inițiale ale inflamației plămînului (segmentul posterior al lobului superior drept și segmentele apicale ale lobilor inferiori). În decubit dorsal gravitația favorizează scurgerea secreților în aceste segmente, astfel încît o pneumonie afectînd alte segmente sugerează un mecanism diferit decît aspirația, o obstrucție bronșică tumorală preexistentă sau o infecție hematogenă.

Bacteriemia se produce în infecțiile severe, germenii ajungînd în circuitul sanguin pe cale limfatică.

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Virulența pneumococului este determinată de capsula constituită dintr-un polimer polizaharidic care-i conferă protecția împotriva fagocitozei. Au fost indentificate peste 80 tipuri de pneumococi după componenta polizaharidică a peretelui. După sistemul american există 86 serotipuri numerotate de la 1 la 86, iar după sistemul danez (curent utilizat), 46 tipuri principale, numerotate de la 1 la 48, numerele 26 și 30 fiind excluse. Aproximativ 12—14 serotipuri se întîlnesc mai frecvent producînd 80% din totalul pneumoniilor, dar 5 tipuri determină 2/3 din cazuri. Există o varietate geografică a distribuției tipurilor, dar modificările în distribuția temporală se produc după perioade îndelungate. Pe lîngă tipurile 3 și 8, curent întîlnite, tipul 4 tinde să devină mai frecvent ca și tipurile 18, 19 și alte tipuri superioare.

De obicei, pneumonia pneumococică debutează brutal, cu frisoane intense, prelungite, junghi toracic, uneori violent, febră la 39°—40°C, alterarea stării generale, astenie, anorexie, mialgii, transpirații abundente, oligurie, tahicardie, hipotensiune arterială obraji colorați, vultuoși, rar cu herpes nazo-labial. Tusea, inițial uscată, devine curînd umedă, cu expectorație ruginie, colorație determinată de particulele de sînge alterat provenit din zonele de hepatizație roșie a plămînului.

Într-o serie de cazuri, debutul nu este chiar atît de brusc, survenind mai mult sau mai puțin insidios, progresiv, după o răceală. Alteori, mai ales la copii mici, la bătrîni și în genere la persoanele debilitate prin coexistența unor afecțiuni cronice sau imunodeprimați, tabloul clinic poate fi asemănător bronhopneumoniilor determinate de alți germeni, cu evoluție foarte gravă.

La examenul fizic se decelează semne caracteristice de condensare, matitate sau submatitate, raluri crepitante și inconstant suflu tubar. Dacă leziunea este situată la distanță de peretele toracic, semnele stetacustice pot fi mai reduse.

Aspectul bronhopneumonic este mai frecvent la copii (75% din cazuri) față de adult (60%), localizarea segmentară apare în proporții similare (15%) iar cea lobară se întîlnește mai des la adult (25%) față de copii (11%), (Oseasohn, 1978).

Leucocitoza atinge de obicei 12 000—15 000 leucocite, rar cifre superioare. Excepțional apare leucopenie, al cărei prognostic nefavorabil a fost amintit.

Bacteriemia survine la 20—30% din cazuri, dar hemocultura trebuie practicată înainte de a se fi administrat orice antibiotic.

Izolarea pneumococilor din spută are o semnificație diagnostică relativă, deoarece pneumococii sînt obișnuit saprofiți în cavitatea bucală. O oarecare semnificație o prezintă culturile pure de pneumococi în spută în care se decelează microscopic numeroase polinucleare.

Patogenitatea pneumococului decelat în spută poate fi afirmată dacă se corelează cu creșterea anticorpilor față de pneumococ în ser. Dar, deoarece antigenitatea este specifică fiecărui tip de pneumococ, este mai întîi necesar să se izoleze și să se identifice precis tipul respectiv, ceea

Scanned with OKEN Scanner

ce presupune o dotare și tehnicitate aparte a laboratorului, inaccesibile spitalelor obișnuite. Aspiratul prin puncție transtraheală asigură certitudinea diagnosticului etiologic, dar metoda nu se practică decît excepțional, în cazurile cu evoluție gravă la care tratamentul este ineficace și se impune un diagnostic de exactitate.

Chimioterapia a modificat istoria naturală clasică cunoscută a pneumoniei pneumococice, administrarea antibioticelor determinînd scăderea febrei de obicei în 24—48 ore, paralel cu ameliorarea simptomatologiei și dispariția semnelor fizice. Subfebrilitatea se menține uneori pînă la o săptămînă iar modificările radiologice pot persista cîteva săptămîni.

În serul sanguin se dezvoltă anticorpi antipneumococici între a 5-a și a 10-a zi de boală, coincizînd uneori la cei netratați cu vindecarea.

Complicațiile sînt reprezentate de reacțiile lichidiene pleurale și localizări la distanță ale infecției (meningită, endo- și pericardită etc.), mai frecvente la cei cu bacteriemie. Se aprecia că pleurezia survine la 5—25% din cazuri, dar recent Taryle (1978) o întîlnește la 57% din cazuri la un lot de 35 bolnavi în vîrstă de 57±3 ani. Lichidul are caracter exsudativ (3,2±0,5 g protide la 100 ml), predomină neutrofilele (69±9%), *p*H-ul este de 7,41±0,2 și concentrația de glucoză normală; rar este purulent, dezvoltîndu-se pneumococi la cultură. Pleurezia se corelează semnificativ cu durata simptomelor anterioare tratamentului și cu bacteriemia, dar nu se corelează cu sexul, vîrsta, leucocitoza și extinderea anatomică a leziunii.

Gravitatea evolutivă se corelează cu apariția pneumoniei pe fondul unor organisme debilititate și vîrstnice mai ales, prognosticul fiind favorabil cînd survine la persoane anterior sănătoase.

De altfel, prognosticul actual al pneumoniilor bacteriene este condiționat de terenul pe care se instalează infecția, tipul și virulența germenului, fiind independent de extensia anatomică.

Riscul de evoluție spre insuficiență respiratorie acută prin restricție pulmonară și alterarea raportului ventilație/perfuzie este ridicat la cei tarați. În pneumonia pneumococică, exsudatul alveolar poate conduce la o scădere a PaO_2 și implicit a SaO_2. Acestea se mențin totuși normale datorită probabil unei vasoconstricții locale care diminuează fluxul sanguin spre zonele afectate ale plămînului deviindu-l spre parenchimul sănătos.

Experimental s-a putut dovedi că în pneumonia pneumococică mecanismele presoare pulmonare hipoxice ajută la diminuarea fluxului sanguin spre lobii afectați, ceea ce asigură un nivel normal al PaO_2. La acest mecanism ar participa și mastocitele.

Lonky (1980) demonstrează în experiențe pe cîini că în pneumonia pneumococică, la 24 de ore după infecție crește semnificativ eliberarea de enzime cu acțiune proteolitică la granulocitele din sîngele periferic cît și la cele recoltate prin lavaj bronhopulmonar. Simultan însă, atît în sîngele periferic cît și în lichidul de lavaj bronho-alveolar se constată o activitate antiproteolitică, ceea ce compensează efectul proteolitic și se restabilește echilibrul.

Pneumonia pneumococică poate recidiva cu același tip de germen sau cu altul, dovadă că anticorpii nu previn reapariția bolii.

Deși antibioticele au redus substanțial mortalitatea prin pneumonie pneumococică, peste 15% din bolnavii cu bacteriemie decedează încă.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumoniile streptococice, astăzi rare, îmbracă de obicei un aspect bronhopneumonic, cu debut progresiv și semne fizice mai discrete.

Pneumonia stafilococică complică uneori infecțiile virale. Recunoaște frecvent un mecanism hematogen, infecția plămînului fiind secundară unei infecții la distanță, adesea ca o complicație în avorturile septice.

Debutul este progresiv, cu alterarea rapidă a stării generale, febră de tip septic, expectorație muco-purulentă însoțită uneori de spute hemoptoice. Leucocitoza este mult mai ridicată ca în pneumonia pneumococică, iar hemocultura este pozitivă la 50% din cazuri. Radiologic focarele bronho-pneumonice se modifică de la o zi la alta, constituindu-se microabcese ce se transformă rapid în formațiuni buloase.

Este grevată adesea de complicații septice locale (pneumotorax, piopneumotorax, empiem pleural) dar și la distanță, cu o mortalitate mai ridicată decît pneumonia pneumococică.

Pneumoniile cu B. cereus sînt excepțional de rare, semnalîndu-se numai la persoane profund debilitate, datorită unor afecțiuni maligne. Debutul febril este însoțit de hemoptizii și aspect radiologic de infiltrat excavat, ceea ce creează dificultăți diagnostice. Evoluția este severă. Vindecarea se poate realiza cu cavitate buloasă reziduală.

Pneumoniile cu Haemophilus influenzae (cobacili mici, gramnegativi) descrise la adult de Keefer în 1942, rare, par a înregistra o oarecare recrudescență, poate datorită perfecționării tehnicilor de investigație bacteriologică.

Tabloul clinic, reamintit de Stratton și col. (1980) care relatează 5 cazuri apărute la adult, se caracterizează prin transpirații, junghi toracic, polipnee, uneori hemoptizie, iar radiologic opacități infiltrative. Confirmarea fermă a diagnosticului se poate realiza prin aspirat recoltat prin puncție transtraheală. Oarecum caracteristică este rezistența la tratamentul cu penicilină, ampicilină, gentamicină, eritromicină și sensibilitate obișnuită la cloramfenicol sub care evoluția este favorabilă.

PNEUMONIILE CU GERMENI GRAMNEGATIVI

În tractul respirator normal, germenii gramnegativi sînt excluși prin mecanisme competitive. Streptococii afla-hemolitici ar exercita un rol antagonist. Administrarea de antibiotice dereglează echilibrul. „În mod ironic, progresele medicale însele sînt în largă măsură răspunzătoare de faptul că *P. aeruginosa* a devenit un important agent patogen pentru om" (Peterson, 1980). Folosirea antibioticelor cu spectru larg a modificat ecologia microbiană.

Colonizarea redusă și tranzitorie la persoanele normale (între 2—18% în faringe) ajunge la 50% la imunodeprimați, chiar și fără antibioterapie prealabilă. Johanson (1980) constată o scădere a capacității de aderență la suprafața celulelor epiteliale a streptococilor la cei la care proliferează germenii gramnegativi, care în schimb prezintă o capacitate aderențială sporită. La bolnavii operați capacitatea aderențială crește de 6—10 ori la cei la care s-a produs colonizarea, în timp ce la cei la care nu a apărut colonizarea, capacitatea aderențială crește numai de 2 ori. Se emite ipoteza că se produc modificări în proprietățile aderențiale de suprafață ale celulelor epiteliale respiratorii la bolnavii gravi, ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

facilitează colonizarea ulterioară a tractului respirator cu germeni gramnegativi. Natura modificărilor în proprietățile de aderență nu este elucidată.

Pneumoniile nosocomiale apar la bolnavii gravi de 7—8 ori mai des cînd s-a produs colonizarea bacteriană față de cei la care nu se înregistrează multiplicarea bacteriană. Prezența unor germeni de tipul *Enterobacter* sau *Pseudomonas* în tractul respirator ar identifica deci un grup de risc crescut de pneumonie printre bolnavii spitalizați.

Pneumonia cu Klebsiella pneumoniae. Debutul este de obicei brusc ca și în pneumonia pneumococică, rar progresiv. Expectorația este uscată, vîscoasă, dificilă și uneori apar hemoptizii. Starea generală se poate altera, bolnavul este febril, dispneic, adesea cianotic. Predomină în lobii superiori, leziunile depășind adesea un lob. Numărul de leucocite din sînge poate fi crescut sau redus, prognosticul fiind defavorabil în leucopenie. Hemocultura este pozitivă la 25% din cazuri. Radiologic se constată opacități mai mult sau mai puțin întinse care se necrozează în 50% din cazuri, aspect frecvent asemănător infiltratului tuberculos excavat, mai ales cînd este situat subclavicular extern. Necroza țesutului pulmonar survine rapid în primele zile. Rar apar reacții pleurale lichidiene, pneumotoraxul spontan sau manifestări la distanță ca pericardita, meningita, gastro-enterita etc.

Pneumonia cu Pseudomonas aeruginosa este rară la persoanele sănătoase, de obicei fiind nosocomială. La animalele sănătoase inocularea unei cantități importante de bacterii virulente, intubația și o scurtă perioadă de anestezie s-au dovedit insuficiente pentru a determina o pneumonie experimentală.

Factorii care favorizează această infecție sînt: 1) afecțiunile cronice debilitante care necesită internări prelungite; 2) administrarea de antibiotice, în special cu spectru larg; 3) fisura căilor aeriene la traheostomie sau intubație traheală și 4) deficitul imunitar (celular sau/și umoral) determinat de o afecțiune primară sau consecutiv administrării de imunosupresoare citostatice. Mucoviscidoza (fibroza chistică) predispune la repetate infecții pulmonare cu *P. aeruginosa*.

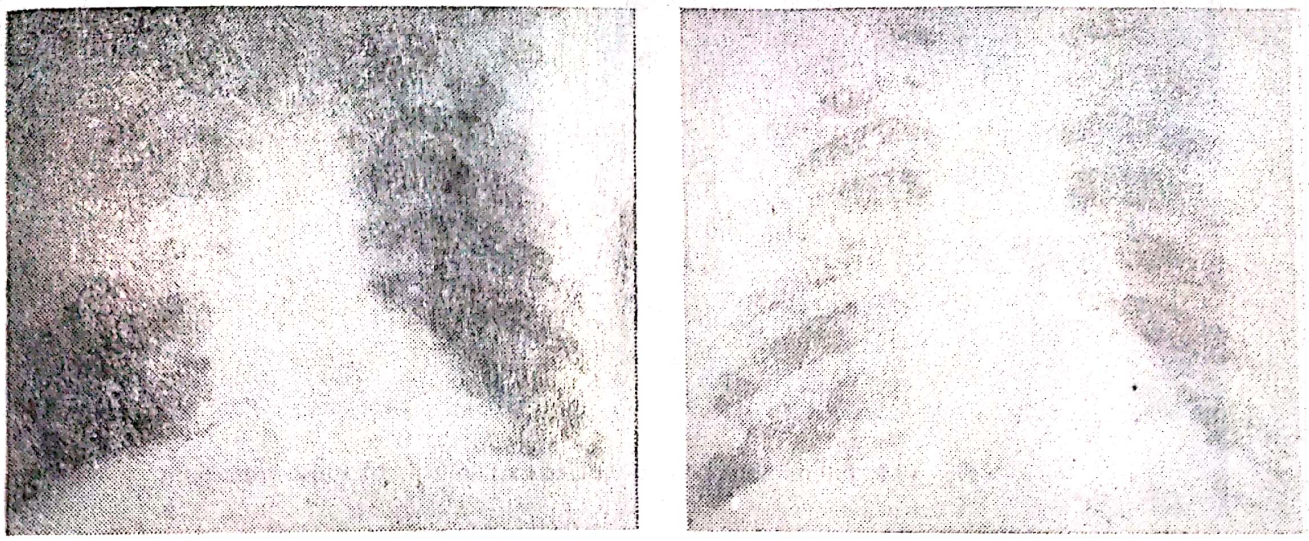
Tabloul clinic este sever, febra înaltă, septică, toxicitate, stare de confuzie și cianoză progresivă; aspect radiologic de bronhopneumonie bilaterală cu constituirea rapidă de imagini de necroză. În caz de vindecare se evidențiază opacități cicatriciale întinse. Se complică cu empiem în 30—50% din cazuri.

Evoluția este dramatică. Supraviețuirea medie fără tratament este de 3 zile. Aplicarea în ultimii ani a unei terapii antimicrobiene intensive a redus mortalitatea de la 80% la 35% după unele observații mai recente. Letalitatea maximă se produce în infecțiile nosocomiale ce survin la bolnavi tarați. Auzépy (1976) relatează o pneumonie severă cu bacteriene la un adult de 51 ani, anterior sănătos, cu sfîrșit letal. Hoogwerf și Khan (1981) obțin în schimb vindecarea cu cavitate reziduală sechelară într-un caz similar apărut la 64 de ani.

Pneumonia cu E. coli se localizează în lobii inferiori avînd de asemenea un aspect bronhopneumonic, evoluția prelungită, este rezistentă la tratament, iar cea cu *Proteus* este similară clinic și radiologic pneumoniei cu *K. pneumoniae*.

Alți germeni gramnegativi sînt mai rar semnalați ca frecvență în determinismul pneumoniilor. La o femeie de 32 de ani am urmărit nu

Scanned with OKEN Scanner



a *b*

Fig. 12.8. Pneumonie lobară clasică: a) inițial; b) după tratament.

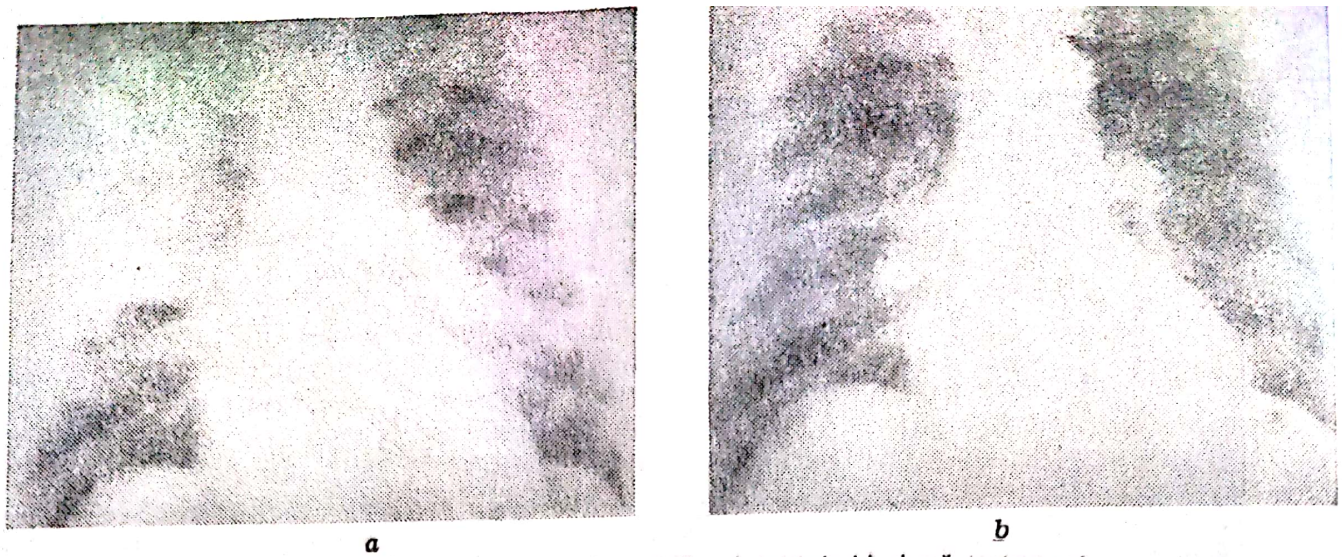
demult o pneumonie foarte severă, complicată cu empiem pleural bilateral și evoluție de peste 2 luni, cu episoade adesea dramatice, produsă de *Salmonella cholerae suis,* var. Kunzendorf, diagnosticată prin hemocultură și prezența germenului în lichidul pleural, excepțional de rar semnalată în literatură. *Eikenella corrodens,* bacil gramnegativ prezent în flora bucală, izolat în 1958 de Eikens din spută, ar putea fi eventual patogen și determina o pneumonie dar nu este clar dacă acționează singur sau sinergic cu streptococul sau stafilococul. Goldstein (1979) descrie 7 cazuri confirmate prin aspirat transtraheal care au survenit la persoane profund debilitate, de obicei cu afecțiuni maligne. Argumentul patogenității l-a constituit într-un caz faptul că evolua defavorabil sub chimioterapie la care *E. corrodens* nu este sensibil, ameliorarea survenind imediat ce s-a introdus medicamentul la care acest germen este sensibil.

Tabloul clinic sever, și aspectul radiologic de leziuni necrozante sugerează eventualitatea unei pneumonii cu germeni gramnegativi, mai ales în condiții de infecție nosocomială, dar în lipsa confirmării prin hemocultură, certitudinea diagnostică o asigură numai cultura din secrețiile respiratorii recoltate prin puncție transtraheală sau cu bronhofibroscopul prin canalul distinct ce nu contaminează canula la traversarea glotei. Pentru Rose (1974) sînt valabile următoarele criterii diagnostice: 1) izolarea germenilor din două sau mai multe prevelate din spută consecutive; 2) izolarea aceluiași germen prin hemocultură în interval de timp foarte apropiat; 3) izolarea germenului din lichidul pleural și 4) izolarea aceluiași germen identificat la cultura sputei imediat antemortem și din zona afectată din plămîn la autopsie.

În fig. 12.8.—12.14. sînt redate cîteva aspecte de pneumonie bacteriană din ultimii ani din serviciul nostru.

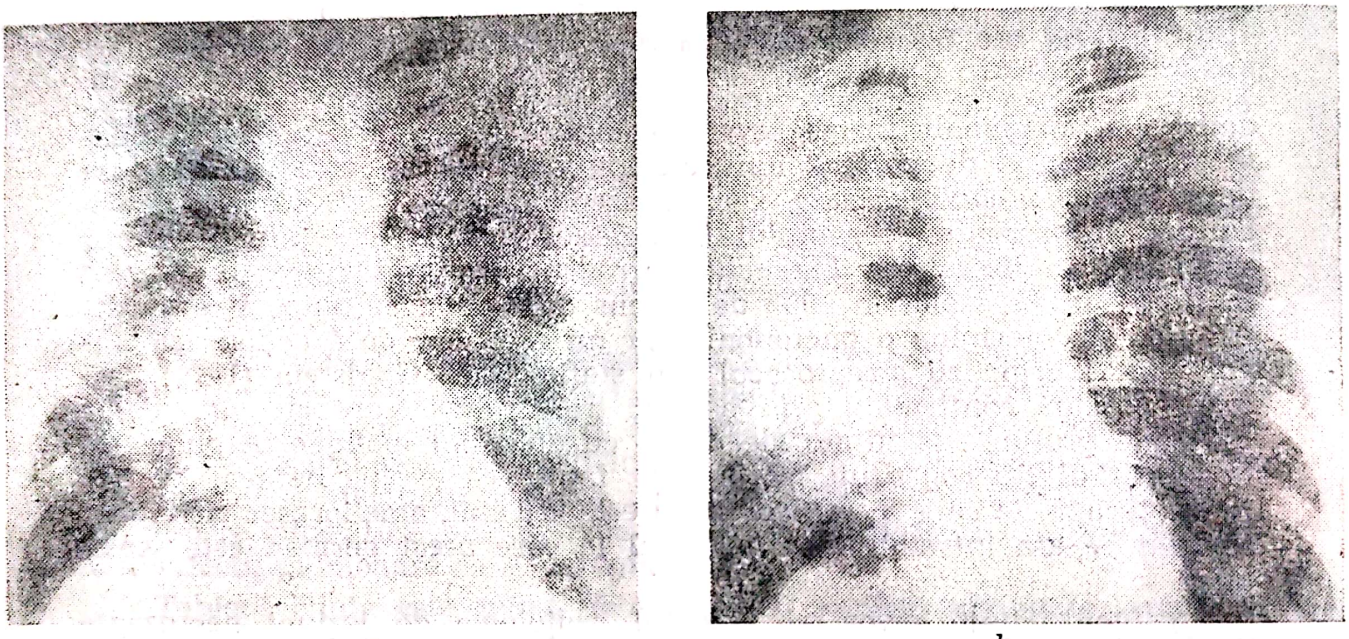
Pneumonia cu Legionella pneumophila. Este o afecțiune sistemică bacteriană cu manifestări primare pulmonare, identificată în iulie 1976 cînd a apărut epidemie la 182 participanți la Convenția anuală a veteranilor (Legiunea americană) la Philadelphia.

Scanned with OKEN Scanner



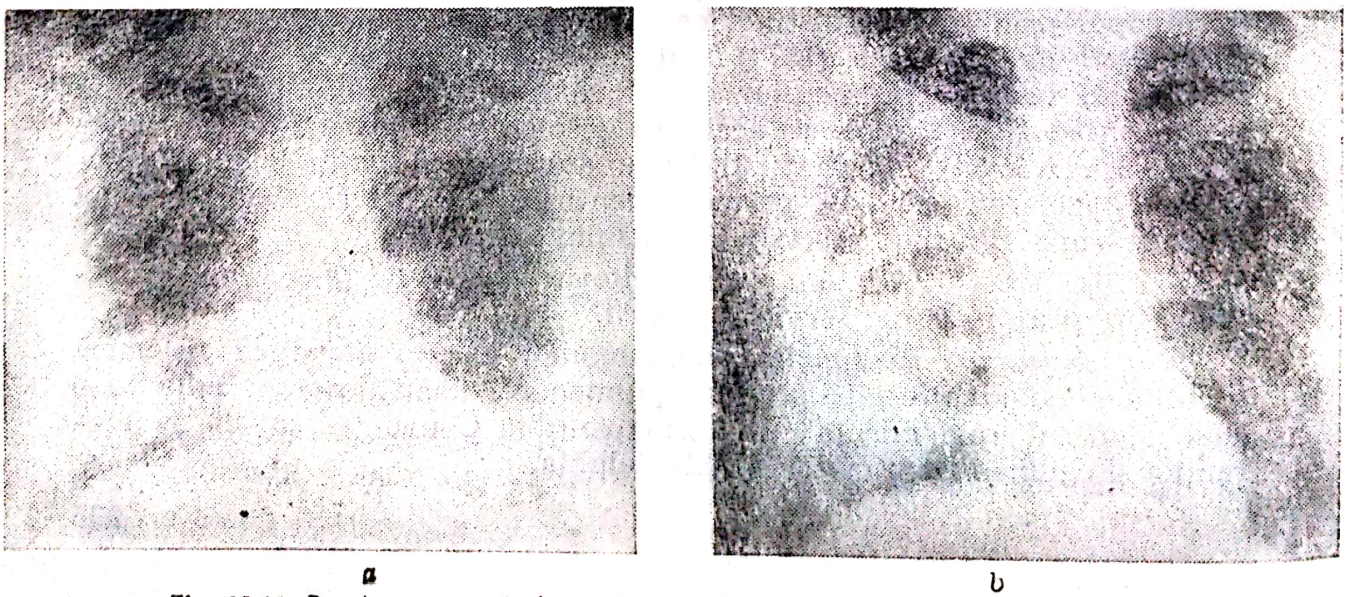
a b

Fig. 12.9. Pneumonie pneumococică: a) inițial; b) după tratament.



a b

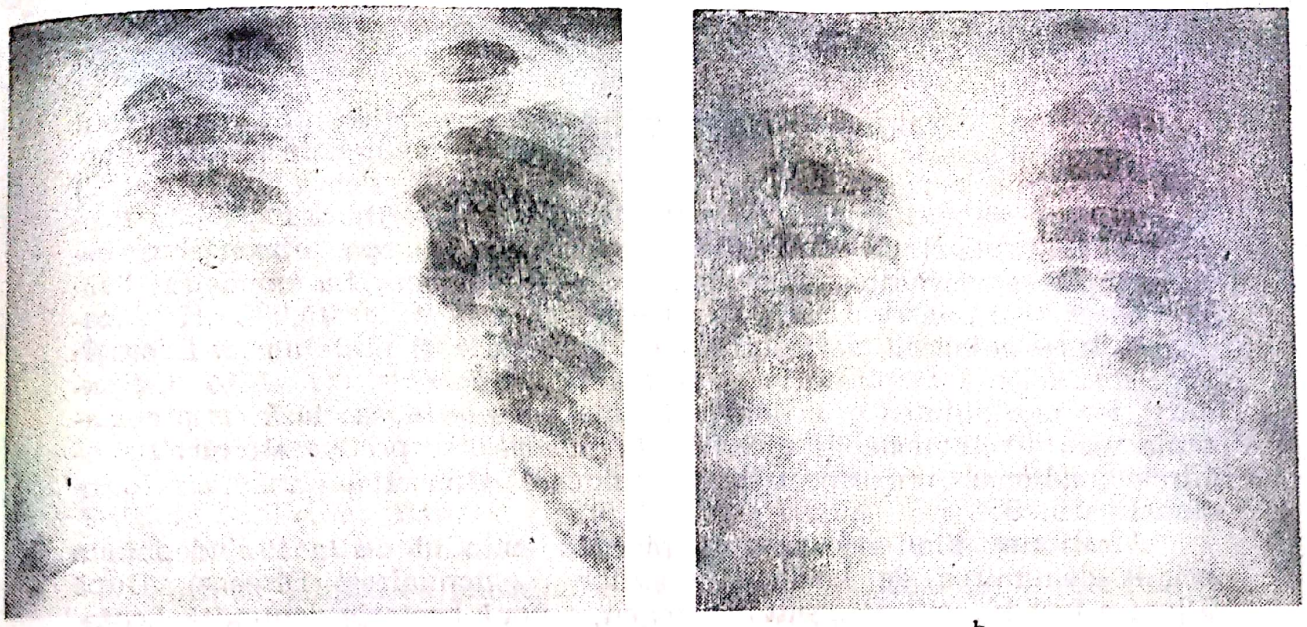
Fig. 12.10. Bronhopneumonie bacteriană: a) inițial; b) după tratament.



a b

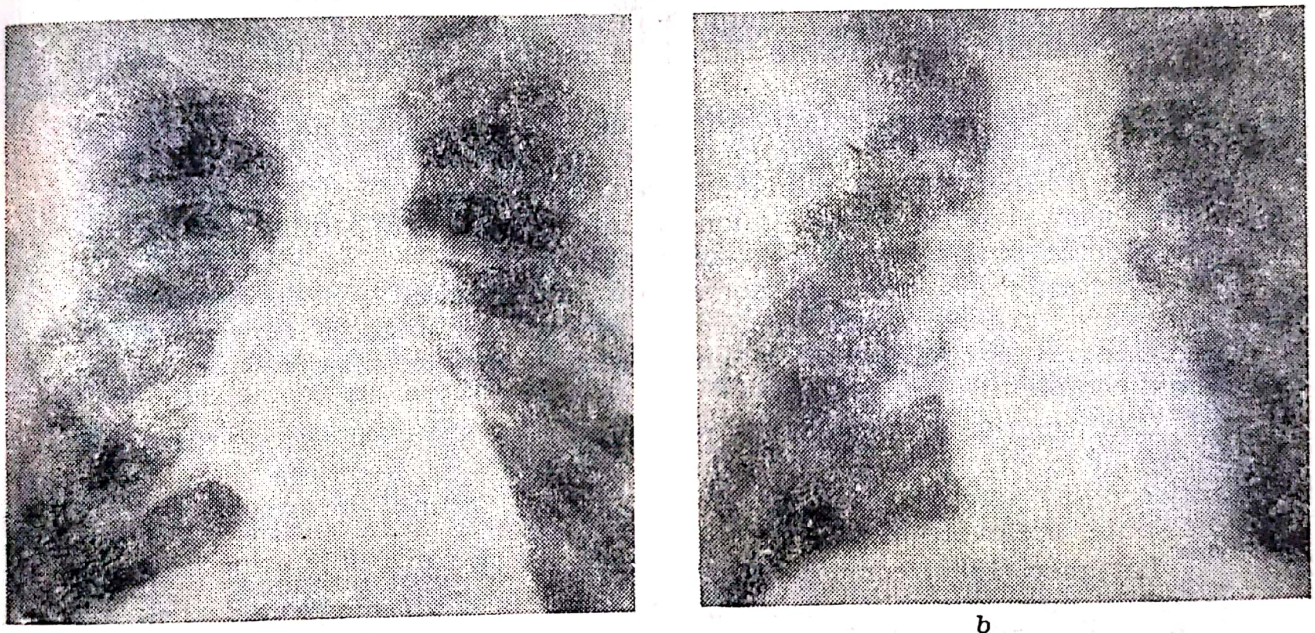
Fig. 12.11. Bronhopneumonie bacteriană extinsă: a) inițial; b) după tratament.

Scanned with OKEN Scanner



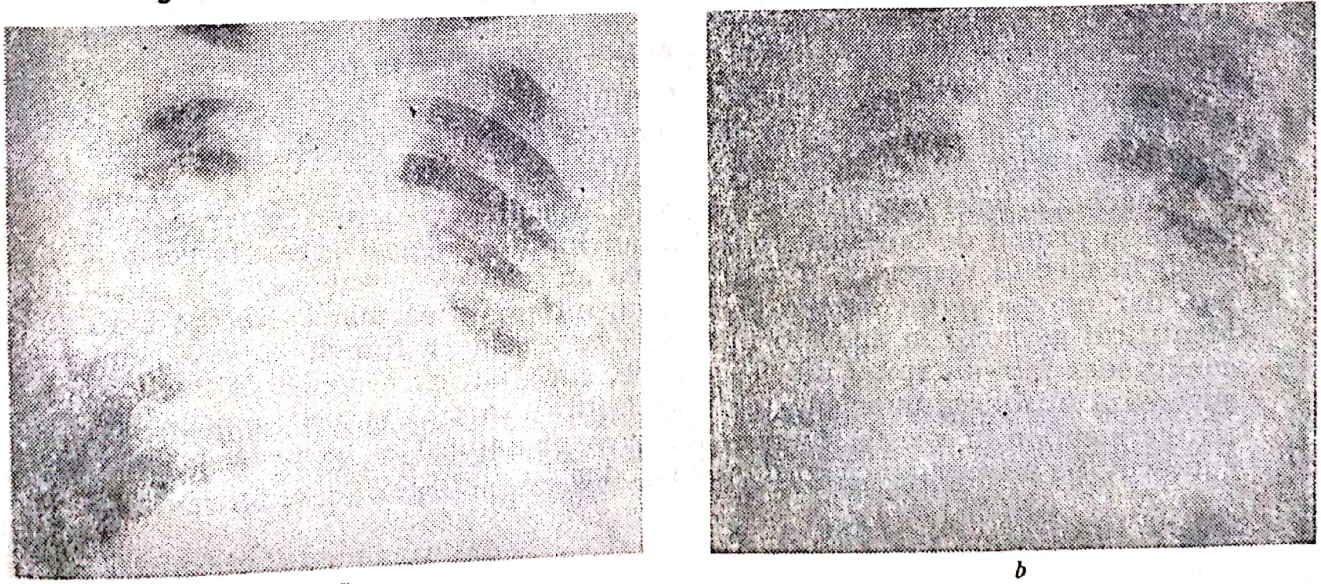
a b

Fig. 12.12. Bronhopneumonie pneumococică: a) inițial; b) după tratament.



a b

Fig. 12.13. Pneumonie necrozantă cu *K. pneumoniae:* a) inițial; b) tratament.



a b

Fig. 12.14. Bronhopneumonie cu *K. pneumoniae:* a) inițial; b) după tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia clinică îmbracă aspecte variabile, de la tabloul unei gripe obişnuite la o afecţiune sistemică cu pneumonie extinsă, diaree, disfuncţie hepatică, şoc şi insuficienţă renală. Febra înaltă (39°C) se însoţeşte de indispoziţie generală, cefalee, mialgii, transpiraţii, tuse iniţial uscată, apoi productivă, dispnee. Radiologic apar opacităţi nodulare imprecis conturate, difuze, periferice sau lobare. La examenul fizic se consemnează cîteva raluri. Leucocitoza este moderată, V.S.H. accelerată, transaminazele serice crescute; hematurie şi proteinurie. Evoluţia spre insuficienţa respiratorie şi renală sînt frecvente (14—15% din cazuri), iar mortalitatea este de 17—21%. Decesele se asociază cu preexistenţa unei afecţiuni debilitante. După vindecare se produc alterări structurale pulmonare, cu aspect de fibroză care determină un deficit funcţional variabil.

Afecţiunea fiind necunoscută pînă la episodul de la Philadephia a primit denumirea de boala veteranilor (Legionnaires' Disease). După 5 luni a fost identificat agentul patogen, o nouă bacterie denumită *Legionella pneumophila* (Brenner, 1979). Este prima specie din noul gen *Legionella* care face parte dintr-o familie nouă, *Legionellaceae.* Este un germen gramnegativ cu o lungime de 2—3 μm şi o grosime de 0,3—0,4 μm, imobil, aerob, foarte dificil de cultivat. Tulpina tip este Philadelphia I.

Morfologic apar leziuni difuze de distrucţie alveolară. Exsudatul intraalveolar conţine predominant mononucleare şi rare polinucleare. Se produce o hiperplazie a celulelor alveolare şi hialinizare. Histologic leziunile diferă de cele din pneumoniile infecţioase, fiind similare cu modificările consecutive inhalării de substanţe toxice.

Patogenia leziunilor pulmonare nu este elucidată. Se presupune că bacteria ar putea elabora exotoxine, factori chimiotactici care alterează parenchimul sau leucocitele şi unele enzime care se interferează cu sistemul complementului.

Confirmarea diagnostică se realizează prin identificarea anticorpilor în ser (necesită 3 săptămîni pentru a se produce creşterea de 4 ori a anticorpilor) sau a germenilor prin coloraţie imunofluorescentă directă dis spută, prelevate biopsice sau lavaj bronşic.

Lattimer (1980) constată că în suspensia de ţesut pulmonar nediluat germenii nu se dezvoltă pe mediile speciale de cultură, în timp ce în diluţia între 10^{-2} şi 10^{-4} *Legionella pneumophila* creşte în 3—4 zile. Cauza inhibiţiei dezvoltării pe ţesut pulmonar nediluat s-ar datori concentraţiei inhibitorii a agenţilor antimicrobieni care se asociază cu mecanismele de apărare a plămînului. Diluarea factorilor inhibitori permite izolarea.

Stadii ulterioare au semnalat afecţiunea şi în unele ţări europene şi în Africa de Sud. S-au stabilit de asemenea că unele epidemii neelucidate apărute anterior anului 1976 reprezentau aceeaşi afecţiune.

Incubaţia bolii este între 2—10 zile. Apariţia epidemiei la persoanele cazate în grupul de hoteluri de la Philadelphia a sugerat prezenţa germenului în mediul respectiv. Contaminarea se realizează prin aerosoli inhalaţi, dar nu s-a putut demonstra o transmitere interumană. Recent s-au identificat germeni în apa din instalaţia care asigură funcţionarea aerului condiţionat într-un spital din Tennessee, simultan cu o epidemie, încît se sugerează utilizarea unor substanţe antiseptice care să împiedice dezvoltarea germenilor în aceste sisteme. Rezervorul natural al bacteriei nu este cunoscut. Se presupune că ar fi gunoiul, dar nu a fost dovedit.

Scanned with OKEN Scanner

Saliva conţine ca germeni saprofiţi 10^7 bacterii aerobe-anaerobe pe mm^3, dar exclusiv anaerobii sînt în cantitate de $10^8/mm^3$. Cifra anaerobilor este de 10 ori mai mare ca a aerobilor în mod normal, crescînd considerabil în caz de infecţie bucală, mai ales dentară, floră ce poate fi aspirată în căile aeriene inferioare şi determină în prezenţa unor factori predispozanţi.

Germenii anaerobi se pot asocia celor aerobi.

Perfecţionarea tehnicilor de laborator a determinat reconsiderarea rolului anaerobilor în infecţiile pulmonare, demonstrat de altfel încă din 1904 de Guillemot. Bartlett (1979) consacră recent un studiu clinic amănunţit pneumoniilor cu anaerobi comparativ cu cele pneumococice.

Formele clinice de pneumonie cu anaerobi oscilează de la cele relativ benigne pînă la pneumonia necrozantă progresivă, în funcţie de reacţiile de apărare ale organismului.

Debutul este acut, cu febră, tuse, junghi toracic. Sputa fetidă iniţială este rară. Aspectul radiologic este bronhopneumonic. Reacţionează favorabil la tratamentul antimicrobian.

În formele necrozante simptomatologia este mult mai accentuată iar sputa fetidă, evoluînd adesea spre abces, empiem sau fistulă bronhopleurală, evoluţie ce se întîlneşte însă şi în pneumoniile determinate de *K. pneumoniae* şi *S. aureus*.

Comparînd 2 loturi egale de cîte 46 de bolnavi cu pneumonie cu anaerobi şi pneumococi, Bartlett constată o serie de diferenţe. Astfel, răceala apare la 46% din cazuri în pneumoniile pneumococice şi niciodată în cele anaerobe. În schimb, în pneumoniile cu anaerobi predispoziţia la aspiraţie (alcoolism, accidente cardio-vasculare cu comă, disfagia şi carcinomul bronşic) se întîlnesc de 2 ori şi jumătate mai frecvent. Sputa este fetidă la 18% din pneumoniile cu anaerobi (iniţial este fetidă numai în 2 din 8 cazuri în care apare fetiditatea pe parcurs) şi niciodată în pneumoniile pneumococice. Hemocultura este pozitivă în 15% din pneumoniile pneumococice şi 0% în cele cu anaerobi.

Ca evoluţie, în pneumonia cu anaerobi febra durează un număr dublu de zile (4,8 zile faţă de 2,8 zile), opacităţile radiologice prezintă o durată de 3 ori mai mare (57 zile faţă de 20 zile) iar tratamentul durează 59 de zile faţă de 19 zile în pneumonia pneumococică.

Diferenţierea clinică este minimă la debut, criteriul distinctiv semnificativ constituindu-l răceala. Evoluţia spre abcedare este determinată de întîrzierea tratamentului în raport cu debutul. Infecţiile cu *B. fragilis* nu duc la abcedare şi au un prognostic mai bun. Se presupune că pneumoniile cu anaerobi sînt mai frecvente, dar diagnosticul exact nu poate fi stabilit decît prin recoltarea secreţiilor din aspirat transtraheal.

TRATAMENTUL

Pneumoniile simple, fără cianoză şi cu condiţii domiciliare convenabile pot fi tratate la domiciliu, dar cazurile severe sau cu fenomene de insuficienţă respiratorie impun necondiţionat spitalizarea.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul include măsuri igienico-dietetice, chimioterapie, combaterea simptomelor care jenează bolnavul și eventual oxigenoterapie, care se vor aplica imediat și simultan, întîrzierea instituirii tratamentului la persoanele cu afecțiuni debilitante anterioare favorizînd complicațiile și evoluția defavorabilă.

La repausul la pat se asociază hidratarea, deoarece bolnavul pierde lichid prin transpirații și polipnee. Regimul alimentar mai ușor din primele zile se completează treptat. Mobilizarea activă periodică a membrelor inferioare previne tromboza venoasă.

Simptomatic, analgezice pentru combaterea durerii și sedative ușoare împotriva stării de agitație. În caz de cianoză, oxigenoterapie obligatorie prin sondă endonazală. Debitul va fi mai redus (1—2 l/min) și supravegheat la bronhopneumopații cronici. Deși oxigenul este ineficient în zonele de condensare (alveole perfuzate dar neventilate), mărind concentrația în alveolele hiperventilate corectează scăderea PaO_2.

Chimioterapia este fundamentală. Nu se vor adiminstra medicamente antituberculoase (streptomicină, rifampicină, kanamicină) înainte de a se fi exclus diagnosticul de tuberculoză. Majoritatea pneumoniilor bacteriene fiind pneumococice, pînă parvin rezultatele bacteriologice se va administra penicilina G sodică sau potasică (după prealabilă anamneză obligatorie asupra unor eventuale fenomene de hipersensibilitate), cîte un milion de unități i.m. la 6 ore sau ampicilină per os 1 g la 6 ore, i.m. cîte 2—4 g/24 ore. În cazurile grave sau dacă tratamentul este instituit cu întîrziere se administrează doze mari de penicilină i.v. (300 000 u/kg/zi) pentru a se evita o complicație meningială. Riscul toxicității neurologice a dozelor mari de penicilină apare la o concentrație mai mare de 10 u/ml L.C.R., ceea ce nu se produce dacă doza nu depășește 500 000 u/kg/zi. cu condiția ca rinichiul să funcționeze normal și debitul perfuziei să fie regulat. Deși dozele mari de penicilină nu împiedică apariția unei embolii pulmonare sau decompensarea unei insuficiențe coronariene, ele reprezintă singura metodă de a preveni o însămînțare meningială sau endocardică (Coquin, 1979).

În ultimii ani se semnalează o rezistență relativă a pneumococilor la penicilină, obișnuit socotiți sensibili (C.M.I. sub 0,02 μg/ml). Testîndu-se 103 serotipuri diferite de pneumococi, la Center for Disease Control din Atlanta, a fost identificată la 15,5% din cazuri o rezistență relativă, germenii dezvoltîndu-se la o concentrație de 0,1 μg/ml (Saah, 1980). Rezistența este atribuită utilizării extinse a penicilinei. Nu s-a constatat prezența de penicilinază la tulpinile rezistente, iar mecanismul rezistenței rămîne neelucidat. Se presupune că frecvența rezistenței va crește, astfel încît antibiograma trebuie să intre în uzul curent și pentru pneumococi.

În caz de alergie la penicilină, se administrează eritromicina 2 g/zi, per os sau i.v. în 4 prize. Eficacitatea tetraciclinei, admisă, nu este totuși clar demonstrată.

Prezența de stafilococi în spută, de obicei rezistenți la penicilină, impune utilizarea cloxacilinei, cîte 500 mg din 6 în 6 ore. Crafton recomandă asocierea a unui milion de penicilină din 6 în 6 ore, deși stafilococii sînt penicilino-rezistenți. Rezistența este determinată de penicilină, a cărei cantitate scade prin diminuarea metabolismului germenilor indusă de cloxacilină, încît stafilococii care supraviețuiesc sînt sensibili la penicilină În locul cloxacilinei se poate utiliza exacilina, 4—6 grame pe zi, repartizate la interval de 6 ore, per os sau, în cazuri grave, i.m. profund. Dacă

Scanned with OKEN Scanner

evoluţia nu este influenţată, tratamentul se va conduce după antibiogramă.

În pneumoniile cu *K. pneumoniae* se asociază cîte 0,5—1 g streptomicină, cloramfenicol 0,500 g din 6 în 6 ore şi 2 comprimate de biseptol la cîte 12 ore, sau gentamicină (3 mg/kg/zi) i.m., repartizată în doze egale la 8 ore, asociată cu ampicilină (4—6 g) sau penicilină 20 milioane unităţi. În locul gentamicinei, se poate folosi kanamicină cîte 0,250 g din 6 în 6 ore.

În pneumoniile cu *P. aeruginosa* carbenicilina (pyopen, geopen) în doze de 7—8 g din 6 în 6 ore sau ticarcilină cîte 300 mg/kg/zi repartizate în 4—6 prize se asociază cu gentamicină pentru a preveni instalarea rapidă a rezistenţei. Gentamicina nu se va administra i.v. deoarece carbenicilina îi poate anihila acţiunea.

În pneumoniile cu *E. coli* se foloseşte o schemă asociind la streptomicină ampicilină, cefalosporine, cloramfenicol, biseptol şi kanamicină.

Infecţiile cu germeni anaerobi sînt sensibile la penicilină sau eritromicină, cu excepţia celor produse de *B. fragilis*.

Eritromicina este medicamentul de elecţie în legioneloze.

Simptomatologia este rapid influenţată de chimioterapie corect aplicată în majoritatea pneumoniilor bacteriene, rezistenţă aparte arătînd infecţiile cu stafilococi şi cu germeni gramnegativi (*P. aeruginosa* mai ales).

Tratamentul va fi prelungit cu 3—4 zile după revenirea temperaturii la normal, fiind de 7—10 zile în pneumoniile bacteriene obişnuite, prelungindu-se în cazurile de asociere cu afecţiuni debilitante.

În pneumoniile stafilococice şi cu germeni gramnegativi durata chimioterapiei este de 3—4 săptămîni frecvent.

În majoritatea cazurilor imaginea radiologică pulmonară revine la normal, în formele extinse rămînînd sechele cicatriciale mai mult sau mai puţin întinse. Opacităţile radiologice dispar în cîteva săptămîni la tineri, dar la vîrstnici persistă 4—6 săptămîni. Persistenţa opacităţii pulmonare va reconsidera diagnosticul (tuberculoză, mai ales la tineri, dar adesea şi la vîrstnici, şi carcinomul bronşic la cei peste 40—50 ani, fumători).

În cazurile foarte grave de la început, cu tendinţa de hipotensiune arterială (presiune arterială sistolică sub 13,3 kPa sau 100 mm), la chimioterapia intensivă se va asocia perfuzia cu ser glucozat şi hemisuccinat de hidrocortizon. În insuficienţă respiratorie (PaO_2 sub 8 kPa sau 60 mm Hg) se va aplica terapie intensivă pentru a împiedica apariţia unui edem pulmonar determinat de permeabilitatea alveolo-capilară crescută şi amplificat de majorarea, în oarecare măsură, a presiunii capilare pulmonare prin hipervolemie. Se vor supraveghea riguros presiunile pulmonare şi se va menţine un bilanţ hidric negativ asigurîndu-se o oxigenare adecvată.

VACCINAREA PNEUMOCOCICĂ PREVENTIVĂ

În prevenirea pneumoniilor se folosea în trecut vaccinul, care a fost abandonat după introducerea sulfamidoterapiei în 1938 şi a penicilinoterapiei în 1945.

Riscul ridicat de deces la vîrstnici cu organisme debilitate a determinat în ultimii ani reconsiderarea situaţiei, încît în prezent se studiază

Scanned with OKEN Scanner

extensiv eficacitatea unor vaccinuri polivalente, cu cele mai frecvente tipuri de pneumococi producînd bacteriemie. Se admite că în vaccin s-ar putea încorpora pînă la 20 tipuri de pneumococi.

Semnalarea crescîndă a rezistenței pneumococilor la penicilină, tetraciclină și eritromicină constituie argumente suplimentare în favoarea vaccinării antipneumococice

Indicațiile de vaccinare includ grupele de populație cu risc crescut de a contracta o pneumonie pneumococică.

BIBLIOGRAFIE

1. Abeysundere R. L. et al., *Pleuropulmonary Lung Infection by anaerobic bacteria*, Br. J. Dis. Chest., 1978, 72, 187—195.
2. Anastasatu C., *Pneumoftiziologie clinică*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1978.
3. Auzepy Ph. et al., *Un cas de pneumonie primitive foudroyante, à pseudomonas aeruginosa avec bactériémie, chez un homme sain*, Sem. Hop. Paris, 1976, 52, 497—501.
4. Bael J. H., Young D. A., *Primary Meningococcal Pneumonia*, Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 109, 480—483.
5. Barnes R. V. et al., *Neisseria meningitidis: A Cause of Nosocomical Pneumonia*, Am. Rev. Respir. Dis., 1975, 111, 229—231.
6. Bartlett J. G., *Anaerobic Bacterial Pneumonitis*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 119, 19—23.
7. Berezin E. B. et al., *Pharmacocinétique des antibiotiques dans les voies respiratoires*, Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 2831—2836.
8. Blackmon J. A. et al., *Pulmonary Sequelae of Acute Legionnaires' Disease Pneumonia*, Ann. Intern Med., 1979, 90, 552—554.
9. Bonnaud F. et al., *Intérét des fibro-lavages bronchopulmonaires dans le traitement des pneumopathies suppuratives sévères*, Poumon, 1978, 34, 297—303.
10. Brenner D. J. et al. *Classification of the Leginnaires' Disease Bacterium Legionella pneumophila, genus novum, species nova, of the Family Legionellaceae, familia nova*, Ann Intern Med., 1979, 90, 656—658.
11. Brukner I., *Medicina Internă*. vol I, Ed. med., București, 1979.
12. Coquin Y., Modai J., *Plaidoyer pour une réévaluation du traitement des pneumopathies aiguës à propos des pneumopathies àpneumocoques de méningite*, Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 23—26.
13. Crofton J., Douglas A., *Respiratory Diseases*, II Ed. Blackwell Scient. Publ., 1975.
14. Cunha B. A. et al., *A commun source outbreak of Acinetobacter pulmonary infections traced to Wright respirometers*, Postgrad Med., 1980, 56, 169—172.
15. Dondero T. J. et al., *An Outbreak of Legionnaires' Disease Associated with a Contaminated Air-Conditionong Cooling Tower*, N. Engl J. Med., 1980, 303, 365—370.

Scanned with OKEN Scanner

16. Douglas R. M., Riley I. D., *Pneumococcal Disease and its Preventions with Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccines, a Rewiev*, Aust N. Z. J. Med., 1979, 9, 327—338.
17. Edelstein P. H. et al., *Laboratory Diagnosis of Legionnaires' Disease*, Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 317—327.
18. Eickhoff T. C., *Epidemiology of Legionnaires' Disease*, Ann Intern Med., 1979, 90, 499—502.
19. Finland M., *The 1979 J. Burns Amberson Lecture. Pneumonia and Pneumococcal Infections, with Special Reference to Pneumococcal Pneumonia*, Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 120, 481—502.
20. Foy H. M. et al., *Pneumococcal Insolations From Patients With Pneumonia and Control Subjects in a Prepaid Medical Care Group*, Am. Rev. Respir. Dis., 1975, 111, 595—603.
21. Carbo J. L. et al., *Differences in Etiology of Pneumonias in Nursing Home and Community Patients*, J.A.M.A., 1978, 240, 2169—2172.
22. Gartman J., *Therapeutisches Vorgehen bei akuten Pneumopathien und Pleuropneumopathien*, Schw. Med. Wschr., 1975, 105, 979—984.
23. Goldman W. D., Marr J. S., *Are Air-Conditioning Maintenenance Personnel at Increased Risk of Legionellosis*, Appl Environn Microb., 1980, 40, 114—116.
24. Goldstein E. J. C. et al., *Erytromycin for Anaerobic Pleuropulmonary and Soft-Tissue Infections*, J.A.M.A. — 1979, 242, 435—438.
25. Golli V. et al., *Studiu asupra pneumopatiilor cu germeni gramnegativi*, An Univ. Cr., 1977, 2, 31—35.
26. Golli V., Ştefănescu I., *Infecţie pleuro-pulmonară cu Salmonella Cholerae suis, var. Kunzendorf*, An Univ. Cr., 1978, 3, 119, 122.
27. Golli V., *Mortalitatea actuală prin pneumonie în statele europene*, Viaţa Med., 1979, 11, 513.
28. Guckian J. C., Christensen W. D., *Quantitative Culture and Gram Stain of Sputum in Pneumonia*, Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 118, 997—1 005.
29. Green S. I., *Anaerobic pleuro-pulmonary infections*, Postgrad Med., 1979, 65, 62—74.
30. Harrow E. M. et al., *The pulmonary Response to Bacteremic Challenge*, Am. Rev. Respir. Ris., 1975, 112, 7—16.
31. Hiser W. et al., *Preservation of Hypoxic Pulmonary Pressor Response in Canine Pneumococcal Pneumonia*, Am. Rev. Respir. Dis., 1975, 112, 817—822.
32. Hof D. G. et al., *Phagocytosis by Human Alveolar Macrophages and Neutrophils Qualitative Differences in the Opsonic Requirements for Uptake of Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae in Vitro*, Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 65—71.
33. Hoogwerf B. J., Khan M. Y., *Community — Acquired Bacteremic Pseudomonas Pneumonia in a Healthy Adult*, Am. Rev. Respir. Dis., 1981, 123, 132—134.
34. Jakab G. L., *Pulmonary defense mechanism and the Interaction between viruses and bacteria in acute respiratory infectionas*, Bull. europ. Physiopath. resp., 1977, 13, 119—135.
35. Johanson W. G., et al., *Bacterial Adherence to Epithelial Cells in Bacillary Colonisation of the Respiratory Tract*, Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 55—63.
36. Kirby B. D. et al., *Radiographic Features of Legionnaires' Disease*, Chest, 1979, 76, 562—565.

Scanned with OKEN Scanner

37. Lattimer G. L. et al., *Legionnaires' Disease Pneumonia. Histopathologic Features and Comparison with Microbial and Chemical Pneumonias*, Ann Clin. Lab. Sci, 1979, 9, 333—361.
38. Latimer G. L. et al., *Isolation of Legionella pneumophila from Clinical Specimens Salutary Effects of Lung Tissue Dilution*, Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 122, 101—105.
39. Leff A. et al., *Bacillus cereus Pneumonia. Survival in a Patient with Cavitary Disease Treated with Gentamicin*, Am. Rev. Resp. Dis., 1977, 115, 151—154.
40. Marsac J. et al., *Apport de la biopsie pulmonaire chirurgicale d'urgence dans les pneumopathies extensives graves*, Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 746—730.
41. Miguères J. et al., *Aspects actuels des pneumopathies aigues infectieuses de l'adulte à propos de 150 observations* Rev. fr. Mal., Resp., 1976, 4, 557—559.
42. Norrby S. R., Pope K. A., *Pneumococcal pneumonia*, J. Infect, 1979, 1, 109—120.
43. Offenstandt G. et al., *Les pneumopathies infectieuses graves primitives*, Rev. fr. Mal. Resp., 1977, 5, 731—734.
44. Oseasohn R. et al., *Pneumonia in a Navajo Community, A Two-Year-Experience*, Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 117, 1 003—1 010.
45. Peterson P. K., *Host defense against Pseudomonas aeruginosa in Pseudomona aeruginosa*, Edited by L. D. Sabath, 1980, 103—118.
46. Pierce A. K., Sanford J. P., *Aerobiolic Gram-Negative Bacillary Pneumonias, State of the Art.*, Am. Rev. Respir. Dis., 1974, 110, 647—658.
47. Reynolds H. Y., Fick R. B., *Pseudomonas aeruginosa pulmonary infections (Emphasing nosocomical pneumonia and respiratory infectionas in cystic fibrosis)*, in Pseudomonas aeruginosa, Edited by L. D. Sabath, 1980, 71—88.
48. Rose H. D. et al., *Pseudomonas aeruginosa Pneumonia in Adults*, Am. Rev. Respir. Dis., 1973, 107, 416—422.
49. Saah A. J. et al., *Relative resistence to Penicilin in the Pneumococcus, A Prevelence and Case-Control Study*, J.A.M.A., 1980, 243—1 824—1 827.
50. Sansonetti Ph., Rochemaure J., *Les infections pleuro-pulmonaires à germes anaérobies*, Rev. Prat., 1977, 27, 3, 119—134.
51. Siegenthaler W. et al., *Treatment of Pseudomonas aeruginosa infections*, in Pseudomonas aeruginosa, Edited. by L. D. Sabath, 1980, 160—175.
52. Stratton C. W. et al., *Haemophilus influenzae Pneumonia in Adults.*, Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 595—598.
53. Taryle D. A. et al., *The Incidence and Clinical Correlates of Parapneumoic Effusions in Pneumococcal Pneumonia*, Chest, 1978, 74, 170—173.
54. Valenti W. M at al., *Type — Specific Pneumococcal Respiratory Disease in the Elderly and Chronically III*, Am. Rev. Respir. Dis., 1978, 117, 233—238.
55. Wallace R. J. et al., *Bacteremic Acinobacter (Herellea) Pneumonia with Survival*, Am. Rev. Respir. Dis., 1976, 113, 695—699.
56. Ward P. A., *Immunology and Immunopathology of Legionnaires' Disease*, Ann. Intern. Med., 1979, 90, 506—508.
57. * * * *World Health Statistics annual*, 1973—1976 vol. I. *Vital Slabities and Causes of Death*, W.H.O. Geneva, 1976, 1977, 1979.

Scanned with OKEN Scanner

13

PRINCIPII ŞI METODE DE TERAPIE RESPIRATORIE
(Curativă şi recuperativă)

INHALOTERAPIA. BRONHODILATATOARE

Terapia respiratorie modernă, pe care trebuie să o stăpînească orice ftiziopneumolog, include procedurile terapeutice şi medicaţia de uz comun în bolile pulmonare cronice cu largă răspîndire care duc la deficite importante respiratorii, cum sînt în primul rînd BPOC, astmul bronşic, dar şi unele supuraţii pulmonare, mucoviscidoza, sindroamele posttuberculoase bronşitice, fibrozele interstiţiale ş.a. În acest cadru, o distincţie netă între terapia *curativă* şi cea *recuperativă* este greu de făcut, deoarece ambele vizează corectarea sau suplinirea unor defecţiuni ale clearance-ului bronhopulmonar (discutate într-un capitol aparte),* prevenirea sau ameliorarea unor tulburări sau simptome de insuficienţă respiratorie supărătoare şi — unde este posibil — vindecarea sau ameliorarea stării patologice care le generează, şi — în final — recuperarea funcţională şi psihoprofesională a bolnavilor şi reintegrarea lor în muncă şi în societate.

Terapia respiratorie se efectuează în baza unor *programe de terapie şi recuperare* adaptate de la caz la caz. Programul are în vedere de la început atît efectul curativ, cît şi pe cel recuperativ. Metodele de care dispunem în acest scop, şi care vor fi expuse în acest capitol şi în alte trei care urmează, pot să fie grupate în următoarele subcapitole:

1. Terapia în aerosoli (inhaloterapia) cu bronhodilatatoare.
2. Corticoterapia şi terapia cu secretolitice, umidifiante etc.
3. Oxigenoterapia şi alte genuri de terapie gazoasă.
4. Metode de intervenţie traheo-bronhologice (intubaţie, traheotomie, bronhoaspiraţie etc).
5. Ventilaţia mecanică, asistată sau controlată.
6. Drenajul postural şi alte procedee anexe pentru facilitarea clearance-ului pulmonar.
7. Kineziterapia respiratorie (cultura fizică) curativă şi recuperativă.
8. Psihoterapia şi terapia ocupaţională.
9. Alte medicaţii şi proceduri medicale.

---

* Pneumoftiziologia clinică, 1978, p. 7—25 şi 26—43.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii cu care avem de-a face în terapia respiratorie (curativă și recuperativă) sînt bolnavi cu tablouri clinice de gravitate diferită, de la simpla tuse și expectorație pînă la insuficiență respiratorie acută sau cronică, cu CP. Într-o măsură mai mică sau mai mare toți au un anumit grad de deficiență respiratorie. În cadrul *terapiei respiratorii* ne interesează în primul rînd cazurile cu îngrădire sau pierdere temporară sau pe durată mai lungă a capacității de muncă, fără a neglija însă nici pe cele care, din lipsa unor tratamente corecte, ajung în această situație, deși ar putea să o prevină, sau în orice caz să o întîrzie.

Într-o mare parte din cazuri, alături de deficiențele respiratorii, survin și procese infecțioase care contribuie și ele la agravarea deficitelor funcționale respiratorii și care sînt susceptibile de o terapie specială etiotropă, antiinfecțioasă. Antibiochimioterapia infecțiilor respiratorii cronice este indispensabilă în terapia complexă curativă și recuperativă a acestor bolnavi, dar va fi expusă în două capitole separate din acest volum.

Includerea în tratament, prin aplicarea, în asociații variate, adeseori cu caracter de terapie intensivă, a metodelor sus-menționate, atît în cazurile patente, cît și în cele incipiente ale diverselor pneumopatii la care ne-am referit, ca și evaluarea rezultatelor se fac pe baza unui examen clinic și de laborator cît mai complet, menit să ne furnizeze datele necesare în acest scop, examen asupra căruia nu putem să insistăm mai mult în expunerea de față (vezi capitolele de investigații respiratorii).

Cîteva *principii generale* în terapeutica medicală sînt valabile și în terapia respiratorie și le amintim mai jos fără a le dezvolta:

— terapia complexă privind lichidarea sau corectarea tuturor deficitelor funcționale, în vederea unei recuperări cît mai rapide și mai complete a bolnavilor;

— individualizarea metodelor aplicate, în funcție de caracteristicile principale ale fiecărui caz de boală;

— evitarea polipragmaziei, adică a unor medicații superflue și a abuzului de proceduri terapeutice (și recuperative);

— durata suficientă de tratament curativ și recuperativ pentru obținerea unor rezultate cît mai stabile;

— urmărirea științifică și perseverentă a cazurilor, nu numai pînă la vindecarea clinică, ci pînă la recuperarea și reintegrarea lor în viața socială.

AEROSOLI ȘI AEROSOLOTERAPIE (INHALOTERAPIE)

Aerosoloterapia sau inhaloterapia include administrarea unor medicații complexe bronhodilatatoare, secretolitice, umidifiante sau de altă natură, sub formă de aerosoli, într-o serie de boli respiratorii cum sînt BPOC, astmul bronșic, mucoviscidoza ș.a.

Date generale. Începuturile inhaloterapiei se situează în 1935 cînd Graeser și Rowe au aplicat prima dată în aerosoli, în astm, epinefrina. În prezent metoda a devenit atît de bogată în conținut încît constituie obiectul unei subspecializări în cadrul pneumologiei, sau al bronhopneumologiei. Cu 5—6 ani în urmă a fost înființată și o Societate științifică internațională de aerosoli în pneumologie (cu sediul în R.D.G.), care a ținut pînă acum mai multe conferințe cu teme din acest domeniu.

Aerosoloterapia sau inhaloterapia se bucură de o atenție specială pentru că ea permite aplicarea directă a medicației indicate *loco dolenti*, prin căile aeriene, cu efect prompt la nivelul tulburărilor funcționale

Scanned with OKEN Scanner

existente (în special medicația bronhodilatatoare și secretolitică).

Aerosolii terapeutici, ca orice aerosoli în general, sînt suspensii sau dispersii de particule lichide sau solide medicamentoase (faza dispersată), într-un gaz sau în gazele atmosferice (faza dispersantă). Mărimea lor variază între 0,005—50,0 microni. Sub aspect terapeutic interesează numai aerosolii sub 3 μm diametru, care au mai multă stabilite în atmosferă și pătrund mai adînc în arborele respirator.

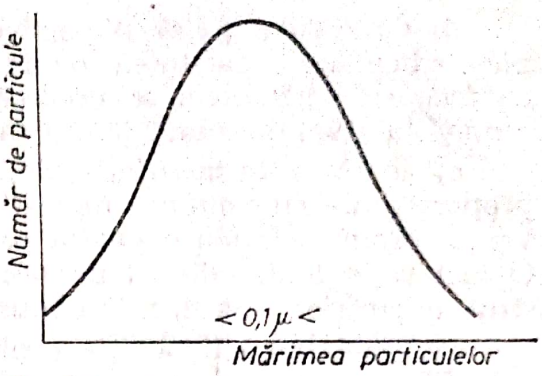


Fig. 13.1. Curba depoziției numerice a particulelor din aerosoli.

Stabilitatea este calitatea de a rămîne în suspensie aeriană (gazoasă) timp cît mai îndelungat și ea depinde, în afară de mărimea aerosolilor, și de natura și concentrația lor, de umiditatea mediului gazos și de gradul de mobilitate a acestuia. După Egan, aerosolii terapeutici optimi ar trebui să aibă dimensiuni între 0,2 și 0,7 μm diametru și concentrații între 100 și 1 000 particule cm^3 gaz. Depoziția numerică a particulelor din masa de aerosoli se face după o curbă Gaussiană, particulele optime tinzînd să ocupe locurile de vîrf în această curbă (fig. 13.1).

Sînt considerate optime particulele care prezintă o penetrație și o depoziție satisfăcătoare, ca și o retenție — respectiv un clearance — convenabile.

Prin *penetrație* se înțelege capacitatea aerosolilor de a pătrunde cît mai în adîncimea aparatului respirator, pînă în alveole, iar prin *depoziție* calitatea lor de a se depune pe pereții formațiunilor (căilor aeriene, alveolelor) în care au pătruns. Aceste calități depind desigur în primul rînd de mărimea particulelor: numai particulele sub 1 μm diametru pătrund în intimitatea parenchimului pulmonar. Aerosolii mai mari de 5 μm diametru sînt reținuți 100% de filtrul nazal; aerosolii de la 5 μm pînă la 0,25 μm sînt reținuți 25% pe traiectul căilor respiratorii; particulele sub 1 μm, care alcătuiesc „fracțiunea respirabilă" a masei aerosolizate, pătrund 95—100% și se depun în spațiul alveolar.

Penetrația și depoziția rino-traheo-bronșică sau alveolară a aerosolilor depind însă și de alți factori și anume:

a) de forța de *gravitate,* viteza de depunere a particulelor fiind proporțională cu produsul dintre densitatea și pătratul diametrului lor;

b) de *activitatea cinetică* a moleculelor de gaz care acționează asupra particulelor sub 0,1 μm, cu caracter molecular, respectiv cu mișcări browniene, sub influența cineticii moleculare a gazului care le poartă (a „bombardamentului" continuu al moleculelor de gaz). *Depoziția* la suprafața membranei alveolare (depoziție de difuzie) depinde de un „coeficient de difuziune" definit ca: volumul de particule care poate să difuzeze la o distanță de 1 μm, pe o arie de 1 cm^2, la presiunea de 1 atmosferă; acest volum este invers proporțional cu mărimea particulelor;

c) de *fixarea inerțială* (inertial impaction) care se opune devierilor impuse aerosolilor din circuitul lor angulos, fixare care depinde, la rîndul ei, de viteza și de mărimea particulelor și de gradul de fricțiune aeriană a acestora;

Scanned with OKEN Scanner

d) de *natura fizică* a particulelor, în special de calitățile higroscopice, adică de capacitatea lor de a absorbi apă din mediul ambiant, ceea ce face ca particulele să crească în diametru pe parcurs și să nu mai ajungă la nivelul scontat (adică să se depună mai devreme);

e) de *tipul de ventilație*, depoziția și retenția fiind în general direct proporționale cu volumul de aer inhalat și invers proporționale cu frecvența respiratorie (cu excepția particulelor sub 1 µm pătrunse în alveole). O inspirație lentă, destul de profundă, cu menținerea în apnee la sfîrșitul inspirației, favorizează depunerea și retenția aerosolilor.

Cea mai bună depoziție profundă (alveolară) se realizează cu particule de 1—2 µm sub influența gravitației și cu particule sub 0,2 µm prin mișcări browniene și difuziune-depoziție (de contact cu suprafețele în cale). Particulele intermediare, 0,25—0,50 µm, au cele mai puține șanse de a se depune, fiind prea mici pentru a fi influențate de gravitație și prea mari pentru a mai prezenta mișcări browniene (Egan, 1973).

Este de reținut că, chiar într-o aerosolizare optimă, depoziția particulelor inhalate este numai parțială. După Gottschalk, particulele de 1 µm se depun 40—50%, cele de 5 µm 15—20%. Aerosolii terapeutici insolubili, în pulbere micronizată (de ex. becotidul, bexthasolul) cu diametru 2 µm trebuie să se depună 15% într-o inspirație. Aerosolii lichizi (solubili) se depun tot 15%, dar numai în aerosolizare ultrasonică. Cantitatea de aerosoli absorbită pe minut este de 0,2 ml la nivel pulmonar și 0,06 ml la nivelul căilor respiratorii superioare (B. Gottschalk și coll. 1978).

Cercetările lui Marabini cu aerosoli de apă marcați cu technețiu arată că în general, cu tehnicile curente, numai o mică parte din aerosoli (circa 10%) pătrund dincolo de bifurcația traheală (cit. Cacciavillani).

Depoziția particulelor în diverse sisteme de aerosolizare este studiată în prezent în funcție nu de diametrul fizic ci de „diametrul aerodinamic" al particulelor, definit ca „diametrul unei unități-densitate a unei particule sferice avînd aceeași viteză de depunere terminală (terminal settling volecity) ca și particula respectivă". În inhaloterapie interesează particulele cu diametru aerodinamic (d_a) între 1—10 µm (Marrow, 1974).

Într-un studiu efectuat de Herzog, cu ajutorul coloizilor marcați cu izotopi radioactivi (ex. ^{99}Tc), depoziția particulelor apare optimă în aerosolizarea cu presiune pozitivă intermitentă, cu embout (nu cu mască) plasat în curentul respirator central, cu debit inspirator adaptat la presiunea inspiratorie (Herzog, 1974).

Diametrul aerodinamic mediu de masă al aerosolilor este net mai mare decît diametrul lor fizic. Distribuția dimensională aerodinamică a aerosolilor bronhodilatatori (9 preparate uzuale), adică distribuția lor după „diametrul aerodinamic", a fost determinată de ex. de Ch. Hiller și col. (1978), cu ajutorul unui instrument nou: „analizorul timpului de relaxare aerodinamică a mono-particulelor". În timp ce diametrul mediu numeric sau fizic s-a situat între 0,62—0,82 µm, diametrul aerodinamic mediu de masă al acelorași particule (aerosoli) a fost între 2,8 și 4,3 µm. S-au propus modele și formule care permit evaluarea depoziției particulelor la diversele nivele ale arborelui respirator în funcție de mărimea lor și de celelalte condiții de aerosolizare (Morrow, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește *clearance*-ul sau eliminarea aerosolilor medicamentoși administrați, el se realizează atît prin aerul expirat, cît mai ales prin mecanismele de epurație bronșică — transportul mucociliar și sistemul macrofagic alveolar (discutate în altă parte pe larg), sau prin difuzare în circulația generală. Viteza de clearance variază în funcție de integritatea acestor mecanisme, ca și de natura, mărimea și cantitatea aerosolilor respectivi.

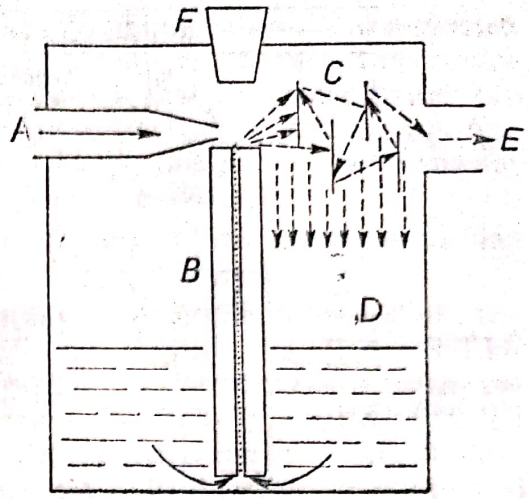


Fig. 13.2. Principiul nebulizării cu jet (după Egan, 1973).

Aspecte tehnice. Aparatura de aerosolizare este foarte variată. Ea include nebulizatoare pentru aerosoli și umidificatoare pentru vapori de apă, cu sau fără încălzire.

Cel mai comun sistem folosit atît pentru umidificare cît și pentru aerosolizarea medicamentelor este nebulizatorul cu jet („jet aerosol-humidifier“ sau „nebulizer“) bazat pe efectul Bernoulli. Cum se știe, în cadrul acestui efect presiunea fluidului într-un tub variază invers cu viteza. În aparatul de aerosoli (fig. 13.2) fluidul propulsor (propilentul) trece prin tubul A de la un diametru mai mare la unul mai mic; prin aceasta, crescîndu-i viteza, îi scade presiunea (subatmosferic) exact la nivelul orificiului superior al tubului capilar (B) cufundat cu orificiul inferior în solvent, favorizînd aerosolizarea acestuia, care este supus unei presiuni mai înalte (atmosferice) din flacon. După izbirea lor de un sistem de ecrane (C), aerosolii se fragmentează, cei mici ieșind spre exterior (E), cei mari recăzînd în solvent (D). Nebulizatoarele cu filtrarea lichidului (în flacoane succesive) produc microaerosoli sau particule submicronice, sub 0,5 μm diametru.

Nebulizatoarele intermitente cu pompă de mînă, cu capacitate de 5 ml, folosite pentru bronhodilatatoare, au fost înlocuite prin nebulizatoarele cu autopropulsie, foarte comode și eficace, în care ingredientul (în solvent sau în pulbere) este aerosolizat sub presiunea unui gaz inert (de exemplu freon) ușor expansibil din forma sa lichidă, la apăsarea digitală pe dispozitivul nebulizatorului. Bolnavii trebuie instruiți în prealabil cum să folosească aceste nebulizatoare sau spray-uri „de buzunar“: piesa bucală nu trebuie strînsă în gură, această manevră favorizînd depunerea bucală a aerosolilor; trebuie să inhaleze ușor și adînc dîndu-se drumul la șarja de aerosoli odată cu inhalarea, nu înainte; să se dea 2—3 șarje pe o inspirație maximală cu apnee finală 2—3 s. Expirația să se facă lent, cu buzele strînse. Sînt necesare 2—4 inhalații într-o ședință, repetată la 2—4 ore, uneori mai mult, dar fără a se abuza. Recent s-a atras atenția că nebulizatoarele pot să vehiculeze diverși germeni, în special stafilococi, streptococi ș.a. (Pham-Nyoc Cnong, 1978), de aceea ele trebuie să fie de folosință strict personală și păstrate în perfectă stare de sterilitate.

Pentru mucolitice, proteolitice, antibiotice, nebulizatorul se adaptează la compresor. Masca de aerosoli cu supapă se folosește în tratamentele mai lungi (30—60′). Nebulizatoarele cu rezervor permit trata-

Scanned with OKEN Scanner

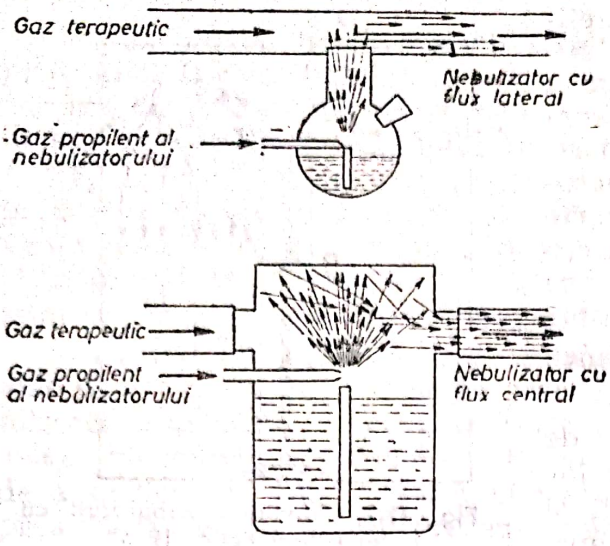


Fig. 13.3. Comparare schematică între nebulizatorul cu flux lateral și cel cu flux central (după Egan, 1973).

mente prelungite intermitente sau continue, în special cu substanțe umidificatoare și secretolitice.

Aerosolii de apă la temperatura camerii (vapori reci) sau cei calzi, produși de nebulizatoarele cu rezervor, sînt mai eficace decît vaporizările practicate în trecut, pentru umidificarea mucoasei (la traheotomizați) și pentru expectorația indusă.

Aerosolizările continue se fac în cazul oxigenoterapiei umidificate, de durată, în laringotraheobronșita acută a copilului (crup), în BPOC, preferabil cu nebulizator *ultrasonic* sau de tip jet, moderne.

Aparatura adecvată se alege și în funcție de pacient. Cînd este necesară o umidificare 100% se impune nebulizarea întregului flux gazos terapeutic (mainstream nebulizer). În nebulizatoarele de mînă folosite pentru bronhodilatatoare este suficientă „nebulizarea laterală" a fluxului gazos (sidestream nebulizer) (fig. 13.3.). Uneori se combină ambele sisteme (în respirația asistată).

Trebuie ținut seama că temperatura și umiditatea aerosolilor scad pe parcurs, de la aparatul nebulizator pînă în căile respiratorii, de aceea, pentru a face o terapie la un anumit grad de umiditate și temperatură, trebuie pornit de la valori superioare.

Performanțele fiecărui generator de aerosoli trebuie bine cunoscute, caracteristicile aerosolilor administrați nefiind indiferente pentru atingerea scopului terapeutic propus.

În practică se folosesc și alte tipuri de umidificatoare mai simple (pass-over humidifier, prin evaporare; bubble-diffusion humidifier, cu trecerea gazului (O_2) prin apă; impeller nebuliser cu disc rotativ ș.a.).

Nebulizatorul ultrasonic modern (exemplu: tipul De Vilbiss model 3584 Elektronic) este construit pe principii electronice, nebulizarea fiind realizată prin vibrații de înaltă frecvență, la temperatura, dimensiunile (4—5 cm) și concentrațiile dorite, în ritm de 6 ml apă pe minut (15 min), cu o stabilitate mai bună decît în nebulizatoarele standard. Aerosolizarea ultrasonică nu alterează homeostazia tensiunii superficiale (a surfactantului). Producția de aerosoli este independentă de fluxul gazului respirator (flow rate).

Nebulizatorul ultrasonic poate să fie folosit în toate cazurile, dar este cu deosebire indicat în lichefierea secrețiilor bronșice și în umidificările maximale, ca și în provocarea tusei pentru recoltarea sputei induse (cu aerosoli de apă), în tratamentele la copii, mai ales în fibroza chistică (mucoviscidoza) cu hiperproducție de mucus vîscos (bronșită secundară). În acest ultim caz trebuie asigurată o umidificare permanentă (atmosferă suprasaturată) realizabilă numai cu nebulizatorul ultrasonic, eventual în cort pentru copiii mici, cu apă sau soluție fiziologică.

Scanned with OKEN Scanner

Se pot aerosoliza și diverse alte substanțe cu acțiune farmacologică (drug nebulizers) (Nückel, 1972). Nebulizatoarele cu putere mai mare de 50 wați pe cm^2 pot să producă rupturi în particulele aerosolizate. Ele sînt folosite pentru „ceață" de aerosoli (fog nebulizers). Medicamentele cu vîscozitate mai mare de 10 centipoise (CP) (1 poise (po)=1/10 poiseuille (pl) unitate de vîscozitate dinamică) nu se pot aerosoliza.

Aerosoloterapia sub cort la copiii cu mucoviscidoză nu pare să dea rezultatele scontate (Jetanuc, 1974).

Indicațiile și medicația curentă în terapia cu aerosoli. Principalele indicații ale terapiei cu aerosoli (inhaloterapiei) constau în: liza bronhospasmelor (cu bronhospasmolitice sau bronhodilatatoare); eliminarea secrețiilor bronșice și, în general, ameliorarea clearance-ului pulmonar (cu secretolitice, expectorante și alte medicații); ameliorarea sau normalizarea funcției respiratorii (cu oxigenoterapie ș.a.); la acestea se adaugă și resorbția edemului mucoasei respiratorii (cu decongestionante), umidificarea tractului respirator (cu aerosoli de apă) ca și — în mai mică măsură — tratamentul infecțiilor (cu antibiotice).

Medicația bronhodilatatoare. După cum se știe, sindromul de obstrucție bronșică poate să fie determinat de factori și mecanisme diferite: bronhospasm, edem al mucoasei, îngroșări parietale (inflamatorii), infiltrații celulare, hipersecrețiii mucoase, hiperplazie (hipertrofie) a musculaturii bronșice. Medicamentul dezobstruant trebuie ales în funcție de aceste mecanisme. Gradul de obstrucție depinde de starea inițială a bronhiilor (gradul de hiperreactivitate bronșică), dependentă la rîndul ei de un complex de factori (inclusiv genetici), de gradul de bronholabilitate (reversibilitate bronșică) și de „potența stimulului nociv" (sau intensitatea noxei). În BPOC contează, de exemplu, mai mult primul factor; în astmul bronșic — următoarele două.

Acțiunea bronhodilatatoare a medicamentelor este mai netă pe bronhiile cu calibru inițial mai larg și cu reversibilitate mai mare. Terapia bronholitică este îngrădită de faptul că fenomenele obstructive sînt numai parțial reversibile și că nici o medicație nu are efect 100%. De la început se scontează deci nu pe vindecări, ci doar pe ameliorări mai mult sau mai puțin importante, mai mult sau mai puțin durabile.

Gradul de obstrucție bronșică poate să varieze pe parcursul bolii; idem răspunsul la bronholitice. Lipsa de răspuns la un medicament nu implică lipsa de răspuns și la altele.

Aprecierea efectului bronholitic se face pe bază de date funcționale obiective ca VEMS și RAW sau alte teste mai complexe (vezi Duțu Șt., 1977).

Dezobstruarea bronșică medicamentoasă (în aerosoli) este necesară în accesele de astm bronșic și în puseele bronhospastice sau astmatiforme din cadrul BPOC sau al sindroamelor bronșitice posttuberculoase cu componentă bronho-spastică. Dat fiind că aceste stări se însoțesc adeseori și de edem al mucoasei, este indicat să se administreze concomitent bronhodilatatoare și decongestionante (sau antiinflamatorii); uneori și secretolitice, toate avînd ca scop dezobstruarea căilor respiratorii.

Bronhodilatatoarele acționează prin relaxarea musculaturii netede bronșice; decongestionantele (antiinflamatoarele) prin reducerea fluxului sanguin local (contracția arteriolelor sau inhibarea dilatării lor); secretoliticele prin fluidifierea și eliminarea secrețiilor vîscoase. Efectul final

Scanned with OKEN Scanner

constă în creşterea permeabilităţii şi ameliorarea respiraţiei. Vom reveni cu unele detalii asupra acestor mecanisme.

Medicaţia *bronhodilatatoare* propriu-zisă sau bronhospasmolitică este indicată numai în dispneea de origine bronhoobstructivă, cu rezistenţă la flux (R) crescută, de care sînt responsabile bronhiile centrale sau proximale (şi medii), sub controlul vagului. Bronhiolele distale (în „boala bronhiilor mici") răspund slab la bronhodilatatoare. Dispneea cu rezistenţă la flux normală ţine de o proastă ventilaţie alveolară, prin inflamaţia bronhiolelor distale, şi necesită mai de grabă antibiotice şi antiinflamatoare.

Pentru a aprecia oportunitatea bronhodilatatoarelor trebuie ţinut cont de asemenea de gradul de reactivitate bronşică şi de reversibilitate a obstrucţiei bronşice, prin teste farmacodinamice cum sînt testele cu acetilcolină (sau cu carbaminoilcolina, carbacol), (Charpin, 1974; Duţu Şt. 1977). În cazurile aflate la limita reversibilităţii bronhodilatatoarele nu mai acţionează. Terapia bronhodilatatoare trebuie făcută, cu alte cuvinte, ca o „terapie controlată" sau „ţintită" şi nu la întîmplare (Nemer, 1975).

În general inhaloterapia cu bronhodilatatoare se începe cît mai dimineaţă şi se repetă la interval de 3 ore, obţinîndu-se reduceri ale RAW de 25—50%.

Bronhodilatatoarele de uz curent, aplicabile în cea mai mare parte în aerosoli, sînt grupate în mai multe categorii: 1) autonomic-active; 2) xantine (sau theofiline); 3) adrenocorticosteroizi; 4) prostaglandine şi 5) altele.

Substanţele autonomic active acţionează asupra sistemului nervos autonom local (simpatic şi parasimpatic), sistem care guvernează contracţiile musculaturii netede a bronhiilor, menţinînd homeostazia permeabilităţii bronşice, în ciuda stimulilor care ar tinde să o deranjeze.

Transmisia impulsurilor nervoase (sau blocarea lor) în cadrul sistemului nervos simpatic — parasimpatic se face prin mediatori chimici, substanţe agoniste (sau antagoniste) secretate de celule specializate (mastocite, bazofile ş.a.) şi acţionînd la nivelul receptorilor bronşici. *Receptorii* sînt macromolecule cu situs preferenţial pentru substanţele *agoniste,* capabile să modifice direct macromolecula, declanşînd lanţul de reacţii care duce la constricţia sau la dilataţia bronşică. Substanţele *antagoniste* blochează una din aceste posibilităţi (constricţia sau dilataţia), lăsînd liberă posibilitatea contrară; de exemplu, blochează constricţia lăsînd liberă dilataţia, sau invers.

La nivelul bronhiilor există receptori multipli: adrenergici α şi β, colinergici, histaminici, prostaglandinici (constrictivi şi dilatatori), serotoninici, kininici ş.a. Asupra tuturor se poate acţiona cu medicamente adecvate. În legătură cu medicaţia bronhodilatatoare ne interesează în special primele două tipuri de receptori, dar, în oarecare măsură, şi celelalte.

Mediatorii chimici obişnuiţi ai receptorilor *adrenergici* sînt: norepinefrina (noradrenalina) şi epinefrina (adrenalina), simpaticomimetice, şi acetilcolina, parasimpaticomimetică. Primele două, sintetizate în medulosuprarenală (catecolamine) şi distruse de enzimele amino-oxidazice, acţionează asupra receptorilor adrenergici α şi β (descoperiţi de Ahlquist, 1948) şi au un efect bronhoconstrictiv (receptorii α) sau bronhodilatator (receptorii β_1 şi β_2, identificaţi ca atare de Lands şi col., în 1967).

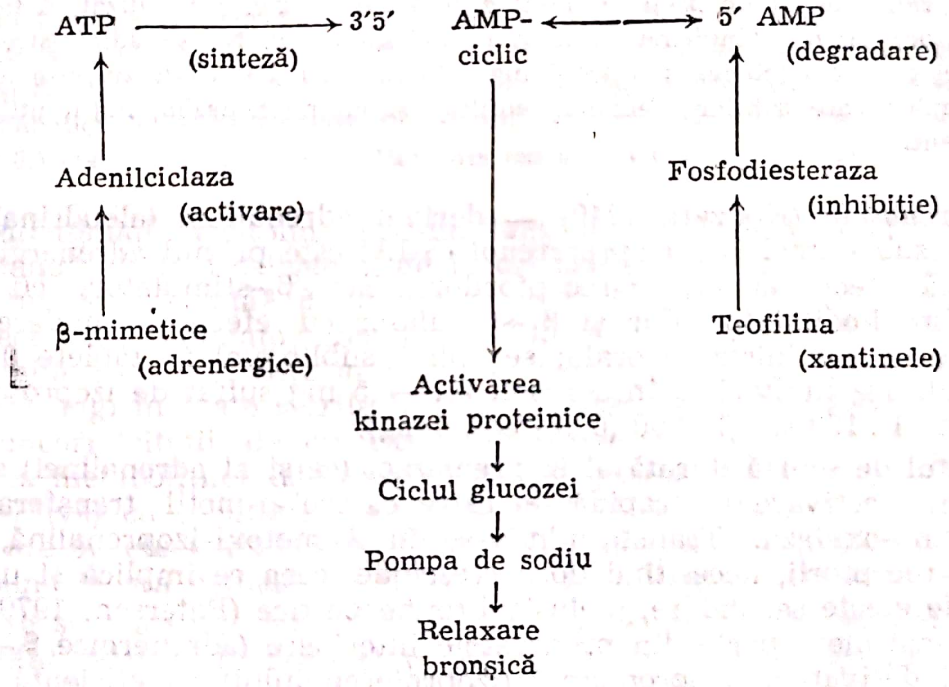
Scanned with OKEN Scanner

Acetilcolina, distrusă de acetilcolinesterază, acționează (prin creșterea GMP ciclic) asupra receptorilor *colinergici,* cu efect bronhoconstrictiv.

Blocarea acestora cu substanțe anticolinergice (antagoniste) lasă liberă acțiunea bronhodilatatoare a catecolaminelor. În terapia bronhodilatatoare sînt folosite ambele mecanisme: adrenergic și anticolinergic.

Mecanismul de acțiune al *adrenergicelor* (β-mimetice) a fost clarificat în mare măsură, și destul de recent, de Andersson (1972) și de alți cercetători (Branco, 1980). Substanțele β-adrenergice (introduse ca medicație) activează *adenilciclaza,* principala enzimă care participă la sinteza ATP; acesta se transformă în 3′ 5′ AMP-ciclic (al doilea mesager specific) care, prin activarea *kinazei* proteinice și, consecutiv, a ciclului glucozei, duce la pomparea sodiului și fixarea Ca^{++} în reticulul endoplasmic al fibrelor musculare netede, conducînd în final la relaxarea acestora și la dilatația bronșică (vezi schema ce urmează).

Receptorii adrenergici
Mecanismul de acțiune al β-mimeticelor



Mai recent se consideră că ele ar acționa și prin inhibarea mediatorilor chimici ai mastocitelor, oarecum similar cu acțiunea cromoglicatului disodic (Pasargiklian, 1980).

Bronhodilatatoarele *adrenergice* sînt de trei subtipuri, după modul în care acționează asupra receptorilor: 1) concomitent β_1 și β_2-adrenergice, determinînd, pe lîngă relaxarea bronșică (β_2) și creșteri ale tensiunii arteriale și ale frecvenței pulsului (β_1); 2) predominant β_2-adrenergice determinînd în mod special, selectiv, dilatarea bronhiilor. Toate eforturile după 1950 s-au concentrat pe linia descoperirii unor astfel de preparate. În fine, 3) mixte, α și β adrenergice, nerecomandabile în terapia bronhospasmului (receptorii α fiind bronhoconstrictivi). Acțiunea substanțelor este în funcție și de *p*H-ul mediului în care acționează. S-a constatat, de exemplu, că *p*H-ul acid (în astmul cu acidoză respiratorie),

scăzînd sensibilitatea β-receptorilor, diminuează și acțiunea bronhodilatatoare a β-adrenergicelor (Baisset, 1977).

Redăm mai departe pe scurt (în ordine oarecum cronologică) o serie de *bronhodilatatoare β-adrenergice* inegal utilizate în prezent, din care vom sublinia pe cele mai importante (β_2-adrenergice) singurele care merită a fi reținute.

Epinefrina (adrenalina), izolată de Takamina (1902), simpaticomimetic clasic, bronhodilatator și decongestionant (introdus în terapie de Mattheus, 1910), acționează neselectiv asupra tuturor receptorilor α, β_1 și β_2, ca atare dă și fenomene secundare cardiace. Creează și „epinefrinorezistență". Se folosește numai în cazul cînd nu dispunem de altceva, în aerosoli, soluții apoase 1%, două prize de 30—60 s, repetate eventual după 4 ore (se poate da și s.c. 0,1—0,5 și i.m. 0,4—3,0 mg). În terapia clasică a astmului bronșic se administrau cîteva picături de adrenalină pe o bucățică de zahăr ținută sublingual. Se preferă epinefrina racemică. *Astmolizina* conține adrenalină 0,0008 în fiole, pentru administrare s.c.

Efedrina (efetonina), alcaloid de origină vegetală (1924); cu o formulă ușor diferită de cea a adrenalinei, are un efect bronhodilatator mai prelungit și stimulator cerebral. Este tot un preparat mixt α și β adrenergic, rar utilizat. Acționează prin eliberare de norepinefrină în terminațiile simpatice. Nu se administrează în aerosoli. ci per os 3×50 mg sau 4×25 mg (sau injecții). *Astmoliticum* este un preparat complex care conține efedrină, teofilină și aminophenazon, puțin utilizat și el în prezent.

Izoprenalina (Konzett, 1940) — derivat adrenalinic (aleudrina), cunoscut și sub numele de *izoproterenol* (SUA) este primul adrenergic selectiv fără efecte asupra α-receptorilor. Este β_2-stimulator, cu efect prompt bronhodilatator, dar și β_1-stimulator cu efecte secundare. Nu este activ în administrare orală; se aplică sublingual în tablete 0,02 g. Are o utilizare limitată și în aerosoli 0,1—0,5 mg sulfat de izoproterenol sau soluție 1 : 100 sau 1 : 200 (0,5% sau 5 mg).

Efectul de scurtă durată al izoprenalinei (ca și al adrenalinei) se explică prin inactivarea ei rapidă de către catecol-o-metil transferaza și mono-amino-oxidaza. Transformîndu-se în 3 metoxi-izoprenalină, blochează β-receptorii, necesitînd doze crescînde, ceea ce implică și un risc crescut de efecte secundare, inclusiv bronhospastice (Paterson, 1979).

Cea mai mare parte din preparatele ulterioare (adrenergice β_2-selective) sînt derivați ai izoprenalinei (izoproterenolului) cu eficiență superioară și fără inconvenientele cardiace semnalate (datorite stimulării în egală măsură a β_1-receptorilor). Ele nu mai sînt inactivate de enzimele sus menționate. Izoprenalina rămîne din acest punct de vedere un medicament de referință.

Preparatul adrenergic β_2-selectiv cel mai activ într-un caz dat nu poate să fie ales decît prin tatonare. Calea de administrare este variabilă, dar pentru majoritatea preparatelor este preferabilă calea *inhalatorie* (în aerosoli uscați sau soluție) care are un efect mai prompt și mai selectiv, în doze mai reduse (deși aerosolii umezi ajung 20% în plămîn, iar cei uscați numai 10%); de asemenea previne mai eficace astmul indus. Calea orală i.v. necesită doze mai mari și implică un risc mai mare de efecte secundare (calea i.v.), ca și un anumit grad de inactivare (calea orală). În unele cazuri (de astm sever) se obțin rezultate mai bune prin combinarea căii inhalatorii cu cea orală (sau i.v.).

Scanned with OKEN Scanner

Metaproterenolul este un derivat rezorcinolic de izoproterenol, care a dus ulterior la prepararea terbutalinei (homolog butan terțiar) și a fenoterolului (derivat p-hydroxyphenyl) sau Berotec. În sine Metaproterenolul are o acțiune bronhodilatatoare slabă, de 10—40 ori mai slabă decît a izoprenalinei, dar derivații săi (vezi mai departe) sînt foarte activi.

Isoetharina (1951) predominant β_2-stimulator, deci bronhodilatator, dar și β_1-stimulator, mai indicat în aerosoli în combinație cu fenilefrina, în bronhospasme difuze (astm bronșic), fără secreții obstructive (bronșita cronică); are o acțiune de durată mai lungă și cu mai puține efecte secundare decît izoproterenolul; nu este prea accesibilă la noi (preparate comerciale — Bronkometer, Bronkosol); se dau 1 (2) inhalații la 4 ore, în funcție de toleranță.

Bronchilator (1958) este tot isoetharină combinată cu fenilefrina și fenildiamina, în același timp bronhodilatator, vasoconstrictor și antihistaminic; se dau 1—2 prize la interval de 4 ore. Nu se asociază cu alte simpaticomimetice. Supradozările dau fenomene secundare cardiace. Nu este disponibilă la noi; se folosește în S.U.A.

Ipradolul (hexoprenalina), simpaticomimetic β_1 și β_2 stimulator, este compus din 2 molecule de noradrenalină, legate printr-o punte hexametilenică. Are acțiune bronhospasmolitică în inj. i.v. 0,005 mg cu efect maxim după 1—2 ore (reducerea R cu 40%) cu durată de 2—3 ore, similar izoprenalinei și orciprenalinei. Se poate da și la diabetici. Se administrează în aerosoli (soluții 0,01%, 0,025%, 0,05%, 1%) sau tablete 0,5 mg. Are o utilizare limitată din cauza reacțiilor secundare.

Salbutamol (Ventolin) (2-t-butilamino-1-(4′-hidroxi-3′-hidroximetil)-feniletanol), derivat saligenin, de 10 ori mai activ decît izoprenalina (medicament de referință), β-adrenergic selectiv, predominant β_2-stimulator, cu efect bronhodilatator comparabil cu al izoproterenolului, cu acțiune prelungită 4—6 ore. Este aplicabil în aerosoli (0,1—0,2 mg) și per os (2,0—5,0 mg) în toate stările bronhospastice. Reacțiile adverse sînt limitate, uneori iritații ale mucoasei sau blocajul receptorilor β, prin acumularea metaboliților adrenergici. A fost experimentat și la noi (Tolbutamol-Pliva) cu rezultate favorabile (1975) cu reducerea R la 2 ore cu 33%; are un efect net și după 4 ore. Este considerat ca unul dintre cele mai bune la ora actuală (în SUA), dar de utilizare redusă la noi.

Are și o acțiune stimulatoare asupra kineticii muco-ciliare prin intermediul AMP-ului ciclic (Van As, 1974; Iravani, 1963). Se administrează: o inhalație (100 mg salbutamol) în pulbere micronizată la 4—6 ore; se obține un efect adițional dacă se adaugă și per os 1 tabletă de 2 mg salbutamol sulfit (Larsou, 1977).

Orciprenalina sau *Alupent* (Boehringer, 1961), Asmopent (R. P. Polonă) este sulfat de metaproterenol, un β-stimulator (selectiv β_2-stimulator), în aerosoli, bronhodilatator, ameliorează raportul ventilație-perfuzie; are acțiune de durată; reacțiile secundare sînt minimale.

A fost experimentat și la noi cu bune rezultate (reducerea R după 2 ore 30%) și introdus în nomenclator. Un dosier-aerosol de Alupent conține 225 mg (15 mg/cm) metaproterenol (300 doze). Nu trebuie supradozat (doza optimă 1,5 mg), nici asociat cu alte simpaticomimetice. Se dă și per os 20 mg. Este utilizabil și în prezent.

Berotecul, substanță complexă (hidroxifenil-orciprenalină) (Th 1165 a) este predominant β_2-stimulator, bronhospasmolitic, antialergic; acționează

Scanned with OKEN Scanner

și ca accelerator al transportului mucociliar. Se preferă administrarea în aerosoli, două prize odată (2×0,200 mg), cu efect prelungit peste 4—6 ore; o nouă priză se dă numai la nevoie și numai după 3 ore. Reacții adverse minimale. Se pretează la tratamente mai îndelungate în astmul bronșic și în BPOC. S-a experimentat în Institut cu bune rezultate (reducerea R după 24 ore 45%). Este mai eficace decît Alupentul și mai frecvent utilizat.

Fenoterolul (derivat p-hidroxiphenil al metaproterenolului) este un β_2-stimulator relativ mai nou, 0,4 mg, mai activ decît salbutamolul (similar cu Berotecul). Are și o acțiune protectivă (ca premedicație) asupra bronhospasmului, total după o oră și parțial după 4 ore de la administrarea unică inhalatorie de 400 µg (Rossi, 1980). Activează clearance-ul mucociliar. Toleranță pură. Neutilizat la noi decît ca Berotec.

Terbutalina (1969), tot un derivat din metaproterenol (compus din seria alkyl), predominant β_2-stimulator, bronhospasmolitic mai activ decît orciprenalina (4 ori). Doza recomandată în aerosoli este de 0,25 mg în 0,5 ml. Are (ca și salbutamolul) efect stimulator și asupra clearanceului muco-ciliar. Se dă și per os 2,5—5,0 mg. Este folosit curent în alte părți, mai puțin la noi.

Clenbuterolul (fenilethanolamina halogen substituită (NAB 365) are o acțiune similară cu a terbutalinei, mai bună decît a salbutamolului. Are o mai bună resorbție orală și o durată de acțiune mai lungă. Se dă în spray, tablete sublinguale, capsule (Strietzel, 1975), în doză de 30 µg. Are și efect preventiv asupra astmului indus de efort (Del Bono, 1980).

Spiropentul este un derivat hidrocloric de clenbuterol (4-amino-α[(terț-butilamino)metil]-3,5-diclorbenzilalcool-hidroclorid), selectiv β_2-adrenergic, cu resorbție rapidă, cu acțiune prelungită. Ameliorează și clearance-ul bronșic. Se dă în aceleași doze. R.A. sînt foarte rare (în experimentare în Institut).

Bricanyl este sulfat de terbutalină, cu aceleași calități ca și aceasta din urmă, cu acțiune mai selectivă asupra β_2-receptorilor. În aerosoli, doza este de 0,25—0,5 mg, cu acțiune de durată mai lungă (2—3 ore); 1—2 prize la 4 ore. Efecte secundare minimale (tremor reversibil). Este unul din preparatele foarte eficace.

Brethina — este tot un preparat similar de terbutalină folosit în S.U.A.

Bronhodilatinul (izoprenalină, aludrin) este o izopropilnoradrenalină de producție indigenă, β_1 și β_2-adrenergic, se dă în aerosoli soluție, 0,5 ml pe priză, cu efect bronhodilatator după 20—30 s; durată minimum o oră; sau sublingual — 1 comprimat (10 mg) la 3—4 ore. Reacții adverse în 4% cazuri. Este mai puțin folosit decît Berotecul, dar mai ușor accesibil.

Astmosedin (astmolizin, dispezin), preparat indigen conține extract de retrohipofiză și adrenalină. 1 fiolă i.m. (repetată la nevoie). Reacții secundare cardiace. Moderat folosit. Nu se dă în aerosoli.

Carbuterolul — un nou β_2-adrenergic experimentat în S.U.A. (Funahashi, 1976) mai bun în comparație cu izoproterenolul; nu a fost încă experimentat la noi.

Ibuterolul, di-izobutiric acidester de terbutalină (Wetterlin, 1967), este un „pro-drug" de terbutalină (prin pro-medicament înțelegîndu-se un derivat mai sigur și mai eficace decît preparatul de bază). Pătrunde mai bine prin membrane apoi este hidrolizat în terbutalin, selectiv β_2-adrenergic. Este mai activ (acțiune

Scanned with OKEN Scanner

mai de durată) decît terbutalina; mai puțin activ decît fenoterolul (Berotec). Bine tolerat în doze de 2×750 mg pe zi. Nu a fost experimentat la noi.

Albuterol — specific β_2-adrenergic agonist (stimulator), de asemenea neexperimentat la noi.

Trimetochinolul (Japonia), este un derivat tetrahidroizochinolinic de isoetharină, β_2-adrenergic de valoarea salbutamolului, care, în afară de acțiunea bronholitică și activatoare a clearance-ului bronșic, are și o acțiune de protecție a mastocitelor (Panuccio, 1980). În aerosoli se dau 1—2 inhalații de 4—6 ori la interval de 3—4 ore (30—85 μg/kg/zi). Se poate da și per os (sirop) și i.v., i.m. Reacțiile adverse sînt foarte rare.

Reproterenolul (Nolte, R.F.G.) se bazează pe o legătură moleculară între o catecolamină și teofilină. Este un bronhodilatator cu înaltă selectivitate. Reacțiile adverse sînt foarte discrete. Are o acțiune mai eficace decît a orciprenalinei. Neexperimentat la noi.

Trichinolul (Farmachim, Bulgaria), 1-1-(3,4,5 trimetoxibenzil) 6,7 dihidroxi 1,2,3,4 tetrahidroizochinolin hidroclorid, este predominant β_2-adrenergic, cu bună toleranță per os (3×1—2 tabl. de 0,003 g), i.m. 1—2 ml, sau în aerosoli (0,3 ml în 2 ml soluție fiziologică, 3—4 ori pe zi). În cazuri acute se poate da și i.v. 0,5—1 ml în 20 ml glucoză (sau în perfuzii în 500 ml glucoză 5%). Acționează și direct asupra musculaturii bronșice prin compoziția sa chimică similară cu a papaverinei. Este bine tolerat. Se află în experimentare și la noi.

Reacții adverse. Toate β-adrenergicele (care sînt și β_1-adrenergice) dau *reacții adverse* de tip tahicardie, hipertensiune, palpitații, tremor, nervozitate, cefalee, grețuri și vărsături, uneori scăderi de PaO_2 ș.a., de aceea nu trebuie supradozate. Fenomenele sînt mai discrete la preparatele predominant β_2-adrenergice. În general β-adrenergicele sînt cvasicontraindicate în cazuri cu aritmii, hipertensiune, diabet, hipertiroidism. După aplicarea lor de durată, suprimarea bruscă poate să ducă — în special în astmul bronșic — la noi accese bronhospastice („rebound bronhoconstriction").

În multe cazuri β_2-adrenergicele duc, prin folosire prelungită, la o „subsensibilitate" bronhodilatatorie, care poate să fie compensată pînă la un punct dar numai pînă la un punct, prin creșterea dozei (Nelson, 1977). Se pot crea și stări de rezistență sau „non responsivitate" față de medicamentul respectiv (parțial reversibile după corticoterapie).

Bronhodilatatoare anticolinergice (antimuscarinice). Au o acțiune vagolitică (parasimpaticolitică), de blocare a stimulilor bronhoconstrictori și de facilitare a acțiunii stimulilor bronhodilatatori (simpaticomimetici). Gama de preparate folosite este mai restrînsă decît pentru β-adrenergice.

Atropina, alcaloid din *Atropa belladonna* (folosit pentru dilatarea pupilei) este rar utilizată în prezent ca bronhodilatator. Efectul ei este cu dublu tăiș deoarece reduce secrețiile bronșice, dar totdeauna le crește vîscozitatea, cu risc de obstrucție; potențează dilatarea β-adrenergică a bronhiilor, dar cu efect moderat. Se folosesc soluții 1% și 0,2% în părți egale de apă și propilenglicol, în microaerosoli de 0,03—0,05 diametru, cu depunere intraalveolară. Se asociază și cu simpaticomimetice. Este nefolosită la noi din cauza inconvenientelor menționate.

Atroventul sau *Sch-1000* este un derivat atropinic, anticolinergic (parasimpaticolitic) mai recent, fără inconvenientele atropinei (de uscare a mucoasei bronșice) și mai eficace decît aceasta. Efectul unei prize (0,01—0,04 mg) atinge maximum la 30 min și durează aproximativ 3—

Scanned with OKEN Scanner

4 ore (normalizează rezistența la flux). El este similar cu efectul orciprenalinei sau chiar mai prompt (în BPOC). Se poate lua de 3—6 ori pe zi. Nu determină tahicardie ca β-adrenergicele. A fost experimentat și la noi cu bune rezultate (reducerea R la 2 ore 60%) (Anastasatu, 1975).

Prin *asocierea* atroventului cu un β_2-adrenergic, se pot obține efecte sinergice (Offermeier, 1975), cu rezultate superioare celor date de fiecare preparat în parte, în special în bronhoconstricția prin mecanism umoral și neuromimetic. Este de preferat secvența atrovent urmat (după 15′) de un β_2-adrenergic și nu invers (Tucci, Macaluso, 1980).

Metilnitratul de atropină este similar cu Sch-1000.

La fel *bromura de ipratropium* sau *ipratropium bromide* (folosit în S.U.A.), care inhibă complet efectul bronhospastic al acetilcolinei (Paterson, 1974). Se administrează 3×3—4 perfuzii (150—240 μg) la zi.

Dă rezultate similare cu ale salbutamolului, dar mai persistente. Uneori este preferabil altor bronhodilatatoare, în special în tratamentele de lungă durată (Minette, 1975; Crimi, 1979).

În ansamblu, anticolinergicele ar acționa mai mult asupra bronhiilor mari; β_2-adrenergicele — și asupra bronhiilor mai mici.

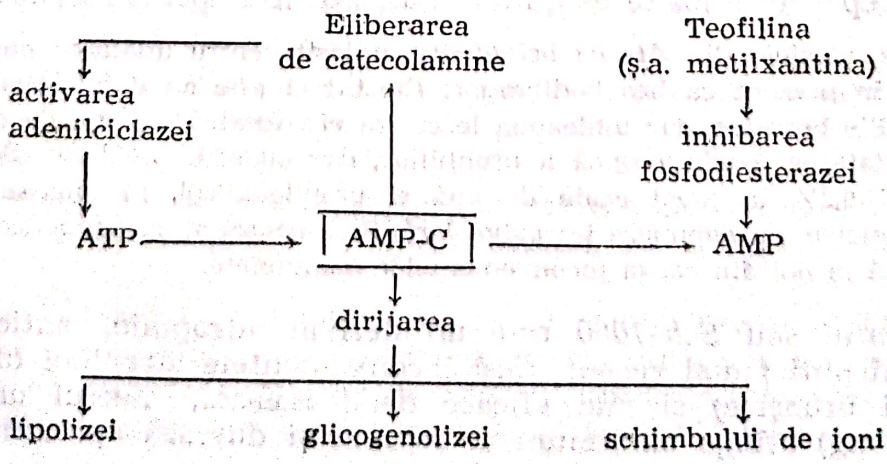
Anticolinergicele nu sînt indicate în bronhospasmul prin mecanism alergic (în astmul bronșic atopic).

Xantinele (sau teofilinele). Derivații *xantinei* (2,6-dioxipurinei) — mai importanți cofeina, teofilina și teobromina —, acționează ca stimulente centrale, respiratorii și cardiace și, în același timp, ca relaxante ale musculaturii netede. Cei mai utilizați ca bronhodilatatoare sînt teofilina (1,3-dimetilxantină) și derivații ei.

Prin inhibarea fosfodiesterazei teofilinele inhibă degradarea AMP-ciclic, realizînd un nivel crescut al concentrației acestuia și în consecință o sinteză și eliberare crescută a catecolaminelor, cu efect bronhodilatator evident (vezi schema ce urmează). Intervin de asemenea modificări în absorbția apei și în transportul de ioni; inhibarea eliberării de histamină din mastocite (în astmul indus de histamină) (Iwainski); o acțiune vasodilatatoare (prin scăderea rezistenței vasculare pulmonare), ducînd la scăderea hipertoniei pulmonare, ca și o acțiune diuretică.

Creșterea AMP-ciclic se face după o curbă exponențială (în cazul stimulării adenilciclazei cu β-adrenergice creșterea este liniară). Asocierea teofilinei cu β-adrenergice dă efecte sinergice (Miech, 1975), fără cumul de toxicitate.

Schema punctului de atac al teofilinei în reglarea concentrației AMP-c
(după Iwainsky)



Scanned with OKEN Scanner

Dintre xantine se utilizează mai frecvent derivații metilxantinici de tipul *teofilinei*, cu conținut variat în teofilină, cum sînt *miofilina* sau *teofilina-etilendiamina* (ampinofilina, eufilina, proxifilina (spantina) corfilina etc.). Dozele terapeutice sînt foarte apropiate de cele toxice. Se dă în inj. i.v. lente 0,5 g/zi (2 fiole×240 mg), sau 4—6×100 mg per os, sau în perfuzii i.v. 1 g în 8—12 ore, mai ales în astmul bronșic refractar la simpaticomimetice. Unii folosesc doze mai mari (4×400 mg) bine tolerate și mai eficace (Patty).

În accesul de astm, teofilina se dă inițial 350 mg (5 mg/kg), apoi în perfuzie continuă 1 200—1 500 mg în 24 ore (1 mg/kg/oră).

Soluția injectabilă i.v. poate să fie dată și *în aerosoli*, în administrare continuă pînă la 0,5—0,6 g pe zi, 5—7 zile apoi pauză. După doza de 250 mg se obține în 30′—60′ un nivel seric satisfăcător (10—20 μg/ml) (Welch) care însă după alte 30′, scade la 50% (Marzo). Efectul bronhodilatator (preventiv și curativ) poate să atingă pe cel al unui β_2-adrenergic.

O concentrație medie necesară de 10 μg/ml plasmă implică un grad mare de dispersie (cu variații între 4,4 și 22,5 μg/ml), ceea ce face ca în multe cazuri medicamentul să fie ineficient (sau invers, toxic). Variațiile depind și de *p*H-ul arterial, cu aceeași doză obținîndu-se un nivel mai ridicat la alcalemici decît la acidemici (aceștia din urmă necesită doze mai mari) (Resor, 1979). În cazurile de acest gen se recomandă dozarea concentrației plasmatice și ajustarea dozei (Powell, 1978). În lipsa posibilităților de dozare, posologia se poate orienta și după eficiența clinică. Asocierea cu un β_2-agonist este frecvent indicată.

Preparatul indigen *asmofug* (Astmosedol), o soluție cu cofeină, teofilină etc., se dă per os 3—4 linguriță la zi. *Asmofug E* conține și efedrină, avînd o acțiune mai mult preventivă a acceselor iminente de astm.

Reacțiile adverse la teofilină (și alte metilxantine) sînt moderate. Se pot produce grețuri, cefalee, vomismente, anorexie, diaree, aritmii, stop cardiac. Ele depind de concentrația sanguină (cu variante individuale), adică survin la concentrații mai mari de 20 μg/ml (la deficienții hepatici chiar la concentrații de 15—20 μg/ml). Asemenea situații trebuie evitate.

Adrenocorticoizii, prostaglandinele și alte bronhodilatatoare care nu intră în categoriile discutate sînt prezentate în capitolul următor.

BIBLIOGRAFIE

1. Anastasatu C., Jienescu Zoica, Duțu Șt., *Efectele bronhodilatatoare ale unui derivat de orciprenalină*, Ftiziol., 21, 6, 593, 1972.
2. Anastasatu C., Duțu Șt., Jienescu Zoica, *Efectul inhalării unui derivat de atropină (SCH 1000) asupra rezistenței la flux în căile aeriene și asupra conductației grafice la bolnavii cu BPOC*, Pneumoftiziol., 28, 3, 305—310, 1974.
3. Anastasatu C., Șt. Duțu, Jienescu Zoica, *Efectele terapeutice imediate și la distanță ale unor bronhodilatatoare în BPOC experimentale în Institutul de Ftiziologie*, Com. Conf. XI-a Nat. de tbc București, 1975.

Scanned with OKEN Scanner

4. Baisset A., Montastrue P., Tran A., *Influence des variations du pH sanguin sur les effects bronchodilatateurs de divers sympthomimetiques*, Rev. franç, Mal. Resp., 5, 3, 34—320, 1977.
5. Bianco S., *Ostruzione bronchiale reversibile*, La Clin. Terap., 94, suupl. fasc, 6, 1—118, 1980.
6. Cacciasillani B., Serembe M., *La via polmonare nella cura delle bronchopneumopatia croniche non tubercolari*, Lotta c. la Tuberc. e Mal. Polm. Soc., 46, 4, 446—453, 1976.
7. Crimi N., Palermo F., Di Maria G. U., Vagliasindi M., Mistretta, A., *Studio degli effectti broncodilatatori dell ipratropiumbromuro in Sogetti con sindrome ostruttiva*, Giorn. Med. Pneumol., 28, 4, 327—337, 1979.
8. Del Bono N., Quartieri F., Vibelli C., *Il clenbuterolo (spiropent) nel trattamento e nella prevenzione del bronchospasmo*, Comunicazioni Riassnuti, 26 XXV Congresso Italiano de tisiologia e mal polm., Soc. Napoli-Sorrento, p. 27, 1980.
9. Duțu Șt., *Sindromul de obstrucție al căilor aeriene*, Edit. medicală, București, 1977.
10. Egan D. F., *Fundamentals of Respiratory Therapy*, Sec. ed. C.V. Mosky Company, Saint Louis, 1973.
11. Funahashi A., Hamilton H. L., *A Study of a New Bronchodilator Carbuterol*, Amer. Rev. resp. Dis., 113, 3, 398—400, 1976.
12. Gottschalk B., Leupold W., Woller P., *Deponierung von Aerosolen in den Atemwegen*, Z. Erkr. Atm. Org., 150, 2, 139—146, 1978.
13. Herzog H., *Influence de la technique d'inhalation sur la quantité d'aerosol déposée dans les poumons*, XVII-eme Congrès National de la Tuberc. et Maladies resp. Clermont-Ferrand, Masson, p. 236—243, 1974.
14. Hiller Ch., Maziemder M., Wilson D., Bone R., *Aerodynamic size Distribution of Metered-Dose Bronchodilator Aerosols*, Amer. Rev. resp. Dis., 118, 2, 311—318, 1978.
15. Iravani J., *Wirkungen von Zigarettenrauch auf das respiratorische Zilienepithel von Ratten*, Praxis Pneumol., 27, 9, 556, 1973.
16. Iwainsky H., Sehrt Ingrid, *Theophyllinbehandlung — Grundlagen und Möglichkeiten*, Z. Erkrank. Atm. Org. 152, 1, 21—36, 1979.
17. Iwainsky H., Sehrt Ingrid, Lange Annemarie, *Zum Verhalten von Arzneimitteln unter Bedingungen des Ultraschallthermo-Aerosols*, Z. Erkrank. Atm. Org. 150, 2, 164—170, 1978.
18. Larson S., Svedmyr N., *Bronchodilating Effect and Side Effets of Beta$_2$ Adrenoceptor Stimulants by Different Modes of administration (Tablets, Matered Aerosol, and Combination Thereof)*, Amer. Rev. Resp. Dis., 116, 5, 861—869, 1977.
19. Narrow P. E., *Aerosol characterisation and Deposition*, Amer. Rev. resp. Dis., 110, 6, part. 2, 88—99, 1974.
20. Marzo C., Snasso P., Dericoloso A., Vacca C., Cantone F., *Determinazione del nivello sierico della teofillina in un gruppo di pazienti affetti da bronchopneumopatia cronica ostruttiva*, Comunicazioni riassunti XXV Congr. Ital. di Tisiol e mal. polm. sac. Napoli-Sorrento, 22— 25 oct. 1980, p. 58 (77).
21. Minette A., *The effects of long-term traetment with SCH 1000 MDI*, Postegrad Med. J., 51 (suppl. 7 pp. 153—5), 1975.
22. Nelson, H. S., Raine D., Doner C. H., Posey C. W., *Subsensitivity to the Bronchodilator Action of Albuterol Produced by chronic Administration*, Amer. Rev. resp. Dis., 116, 5, 871—878, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

23. Nückel H., *Aerosoltherapie mit einem Ultraschall-Vernebler*, Praxis Pneumol., 26, 1, 29—39, 1972.
24. Pham-Ngoc Cuong, Orlando J. P., Charrel J., Gevandan M. J., Antran P., Deveze J. L., *Etude de la contamination bacterienne des aerosols doseurs*, Rev. franç, Mal. Resp., 6, 6, 669, 1978.
25. Paterson J. W. şi col., *Bronhodilators*, Part. I., Tubercle, 4, 2, suppl. 25—40, 1974.
26. Paterson J. W. Woolcock Ann. J., Shenfield G. M., *State of the Art Bronchodilator Drugs*, Amer. Rev. resp. Dis., 120, 5, 1 149—1 188, 1979.
27. Powell J. R., Vozek S., Hopewell Ph., Costello J., Sheiner L. B., Riegelman S., *Theophylline Disposition in Acutely III Hospitalized Patients. The Effect of Smoking, Heart Failure, Severe Airway Obstruction, and Pneumonia*, Am. Rev. Resp. Dis., 118, 2, 229—238, 1978.
28. Resar R. K., Walson Ph. D., Fritz W. L., Perry D. F., Barbee R. A., *Kinetics of Teophylline. Variability and Effect of Arterial pH in Chronic Obstructive Lung Disease*, Chest, 76, 1, 11—16, 1979.
29. Rossi A., Toffanin R., Saeta M., Maestrelli, P., Mapp C,. Fabri L., *Effeto protettivo del fenoterolo sul broncospasmo indotto da mediatori aspecifice*, XXV Congr. Ital. di Tisiol. e mal. polm. soc. Napoli — Sorrento 22—25 oct. 1980, Comunicazioni Riassunti p. 82 (110).
30. Tucci M., Schiattarella M., Bassano G., Tempesta A., *L'associazione sequenziale anticolinergico Beta$_2$ stimolante nel trattamento del bronchospasme*, XXV Napoli Congr. Ital di Tisiol. e Mal. polm. soc. Sorrento, 22—25 oct. 1980, Comunicazioni Riassunti p. 95 (131).
31. Van As. A., *The Role of Selective B_2 Adrenoceptor Stimulants in the Control of ciliary Activity Respiration*, 31, 2, 146—151, 1974.

CORTICOTERAPIA. SECRETOLITICE

În eforturile de a realiza, în special prin inhaloterapie, o repermeabilizare a căilor respiratorii la pneumopații cu sindrom obstructiv, în afară de bronhodilatatoarele cu acțiune directă de relaxare a musculaturii bronșice (β-adrenergicele, anticolinergicele și xantinele), un rol important revine și corticoterapiei sau terapiei cu corticosteroizi, care, printr-o acțiune complexă indirectă, pot să ducă la același efect de relaxare a bronhospasmului sau de potențare a efectului bronhodilatatoarelor propriu-zise.

În prima parte a acestui capitol vom încerca să delimităm locul și medicația mai importantă *corticoterapică* în cadrul terapiei complexe respiratorii, după care ne vom referi și la alte medicații cu acțiune bronhodilatatoare care nu intră în grupa corticoterapicelor, cum sînt derivații kelinici, prostaglandinele ș.a.

Partea a doua va include substanțele *secretolitice* și *umidifiante*.

Corticoizii, în speță glucocorticoizii (cortizol și cortizon), în diverse preparate, se folosesc în terapia respiratorie mai ales în aerosoli, din 1950, în cure mai scurte sau mai prelungite în astmul bronșic, BPOC, sarcoidoză, manifestările pulmonare din colagenoze etc. Se valorifică în special acțiunea lor antiinflamatorie (decongestivă) și antialergică, dar și cea imunodepresivă (în bolile cu mecanism hiperimun sau autoimun).

Scanned with OKEN Scanner

Aplicarea clinică a glucocorticoizilor este îngrădită de o serie de efecte secundare. În lipsa aerosolilor se pot folosi și preparate *per os* sau parenteral.

Utilizarea ACTH ca stimulator al corticosuprarenalei, deși poate avea un efect similar (tot prin intermediul glucocorticoizilor), este grevată de complicații care o fac nerecomandabilă: reacții suprarenale imprevizibile, secreție de 11-dezoxicorticosteron cu acțiune mineralcorticoidă (obezitate, hipertensiune, hirsutism).

Mecanismul de influențare a bronhospasmului prin corticoterapie este complex și încă nu suficient cunoscut. El rezidă, foarte probabil, în eliminarea componentei inflamatorii, ca și în „efectul permisiv" de β-stimulare sau de resensibilizare a β-receptorilor (deficitari în astm) — respectiv a adenilciclazei — la acțiunea catecolaminelor, ceea ce duce la o mai bună producție de AMP-ciclic (cu efect bronhodilatator). Poate să intervină și o inhibare a eliberării de mediatori chimici cu acțiune bronhoconstrictivă, ca și o blocare competitivă a histaminei, serotoninei, SRS-A. S-a notat și o scădere a GMP-ciclic. Este posibilă și o acțiune prin intermediul prostaglandinelor (prin activarea formării ac. arahidonic necesar sintezei acestora) (C. Voisin, 1977); de asemenea, prin inhibarea fosfodiesterazei. Alte mecanisme posibile ar consta în: stimularea sintezei epinefrinei; inhibiția catecol-o-metil-transferazei (și indirect menținerea unui nivel ridicat al catecolaminelor); formarea de auto-anticorpi anti-β receptori (Zanussi, 1980); modificări în metabolismul mediatorilor chimici.

Cortizonul, hidrocortizonul, prednisonul aplicate inițial în bronhospasm (astmul bronșic) nu au dat rezultatele dorite. Prednisonul (acetat) este preferabil, dar poate să ducă uneori la efectul nedorit de bronhoconstricție.

Un preparat aplicat cu relativ mai mult succes în astmul bronșic a fost fosfatul de dexametason (decadron), mai puțin folosit la noi. De asemenea prednisolonul sau metilprednisolonul considerat încă de unii ca medicament de elecție (Orie și col. 1977). Idem — triamcinolonul (glucocorticoid sintetic: fluoro-9-α-hidroxi-16 α-delta-1-dihidrocortizon) între 4—40 mg la zi (dozare individualizată).

În accesele severe de astm se recomandă infuzii de 125 ml sol. glucoză 5% conținînd 20 mg metil-prednisolon, 0,25 mg ACTH sintetic, plus un antibiotic și un β-adrenergic. Se obțin rezultate mai bune decît cu simpla corticoterapie sau cu β-adrenergice (terbutalin) fără corticoterapie (Armand, 1979). Doza de întreținere, de maximum 15 mg/zi (o singură priză matinală) se reduce treptat la 2,5 mg în decurs de 8 săpt. Se pot face și tratamente intermitente alterne (3/7).

În ultima perioadă se folosesc cu succes *preparate depozit* (retard) cu acțiune prelungită (dar nu în tratamente prelungite). Cele mai cunoscute sînt:

Triamcinolon acetonid (dépôt), kenacort-retard (40 mg/1 ml), o injecție i.m. profund la 5—6 zile (40 mg) sau o dată pe lună (sau la 3 săpt.) — 80 mg, prelungit în medie 2 ani în cazuri cu rezistență la corticosteroizi. Se obțin ameliorări evidente în 2/3 din cazuri. Se produce și o ușoară deprimare a funcției corticosuprarenale (Plake, 1979).

Volonul A (sau Kenalog I. M.), preparat similar de acetonură și triamcinolon în suspensie apoasă (40 mg/ml); doza 40—60 mg i.m. profund la 2—3 săpt. (glucocorticoid fluorurat derivat din prednisolon).

Scanned with OKEN Scanner

În toate cazurile de corticoterapie, indiferent de preparatul folosit, în afară de reacțiile secundare amintite, trebuie evitată și corticodependența cu epuizarea corticosuprarenalei, cu fenomene severe de „înțărcare cortizonică". Pentru prevenirea acestora se recomandă respectarea unei doze zilnice minimum necesară (mai importantă decît doza totală).

Schemele de corticoterapie prelungită din astmul bronșic sînt aplicabile și în sarcoidoză și în colagenozele cu expresie pulmonară cu condiția să fie date în fază relativ recentă, evolutivă. Corticosteroizii nu se asociază cu barbiturice care le scad T_{50} (accelerează clearance-ul).

Corticoizii insolubili

De dată mai recentă și mai eficace în astmul bronșic (și în BPOC) sînt preparatele de *corticoizi insolubili,* derivați din prednisolon, administrabili sub formă de aerosoli uscați micronizați, cu impact local și resorbție lentă pulmonară. Sînt bine tolerați chiar în administrări prelungite (mai mulți ani); nu afectează funcția hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală (Radenmecker, 1978); acționează numai după 5—6 zile. În tratamentele de durată permit substituirea corticosteroizilor clasici (în cazuri corticodependente). Sînt cunoscute din această categorie:

Izonicotinatul de dexametason (Auxiloson, Auxison), 125 mg pe priză, 4×1,4 prize pe zi 4—8 săptămîni; un dozier-aerosol conține 10,6 g în 7,5 ml (150 prize). Se relatează rezultate clinice, nu și funcționale, bune, în 88% la astmatici și în 67% la bronșiticii cronici obstructivi (Uffholtz, 1977). Ameliorarea nu survine imediat ci după o perioadă variabilă. A fost experimentat și la noi cu rezultate inconstante.

Rezultate mai bune se obțin cu alte două preparate:

Dipropionatul de beclomethason (Becotid, Beclo, Sanasthmyl) 50 µg (0,05 mg) pe inhalație, 2×3 inhalații pe zi (în cazuri grave doza dublă), aprox. 400 µg/24 ore; doza maximă: 1 mg la adulți și 0,5 mg la copii.

Valeratul de bethamethason (Bextasol, 1970), 100 µg pe priză, în doza totală zilnică de 400—800 µg (eventual 1 600 µg), (înainte de masă) în astmul bronșic (asociat cu bronhospasmolitice) (Walker, 1965).

Numeroși autori relatează rezultate bune cu ambele preparate. Primul este preferat avînd o dozare mai redusă și mai puține efecte sistemice. Guerrin și col. (1977) dau rezultate bune și excelente în 56% cazuri cu astm bronșic prelungit, cu dispnee paroxistică (mai mult de 60 zile de criză). Este indicat de asemenea la bolnavii cu VEMS de valori medii avînd și o acțiune preventivă a bronhospasmului (Allegor, 1980). Becotidul a fost experimentat și de noi cu rezultate satisfăcătoare, dar nu este prea larg disponibil. Ca și în cazul auxilozonului, acțiunea pozitivă se resimte numai după o săptămînă (bolnavii trebuie preveniți). Se pot administra și intermitent (din 2 în 2 zile).

Sînt indicate mai ales în cazurile în care s-au epuizat bronhospasmoliticele sau există fenomene inflamatorii obstructive (cu hipersecreție) susceptibile de corticoterapie. Nu sînt adecvate în status asthmaticus sau în crizele acute de dispnee (pentru că au acțiune întîrziată).

În stările severe de bronhospasm se dă în prealabil prednison — per os — pentru scurtă durată. Se adaugă apoi becotidul suprimîndu-se corticoizii treptat (cu max. 5 mg prednison pe săptămînă). Ulterior se scade și doza de becotid (la doza de întreținere).

Aerosolii de corticoizi insolubili eliberează de fapt două doze de medicament: una de aprox. 10% care se depune în plămîni („doza topică");

Scanned with OKEN Scanner

alta (90%) care ajunge în sistemul digestiv („doză orală"). Împreună ele trebuie să fie sub doza inhibitorie a axului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenal; altfel dau tulburări de tip Adisson (prin deprimarea funcției corticosuprarenale) (Witek F., 1978). Preparatul ideal ar trebui să aibă deci o activitate topică ridicată, concomitent cu una generală slabă.

Atît *becotidul* cît și *bextasolul* îndeplinesc aceste condiții avînd o acțiune generală de 10 ori mai slabă decît bethamethasona și o acțiune topică de 360—500 ori puternică; din acest motiv se pretează la tratamentul de durată al astmului bronșic, inclusiv la bolnavii corticosteroido-dependenți (v. studiul cit. Walker), în vederea „înțărcării" lor, cel puțin parțial.

Sevrajul se realizează prin retragerea treptată a steroizilor sistemici (1 mg pe zi) și adăugarea progresivă a Becotidului (sau Bextasolului). În cazurile corticodependente la 15 mg prednisolon, doza de Becotid 400 µg este suficientă ; în cazurile dependente la mai mult de 16 mg prednisolon, este preferabilă doza de Becotid de 800 µg. În general se dau rezultate favorabile în 62% (reducerea dozei de Prednisolon cu 50%) (Brompton Hospital/Medical Research Council, 1974). Alții obțin sistarea prednisonului în 24% din cazuri, diminuarea dozelor în 51% și nici un efect în 15% (Debelic, 1974).

Becotidul (și bextazolul) pot să refacă și răspunsul (eventual pierdut) la bronhodilatatoare (β-adrenergice). Efectele sînt mai bune în cazurile care nu depășesc 2 ani de boală. Sînt indicate și în bronșitele virotice acute, în scopul diminuării hiperemiei și edemului mucoaselor; idem — în cele tuberculoase. Asocierea cu cromoglicatul disodic (despre care va fi vorba mai departe) le potențează efectul în substituirea corticosteroizilor clasici.

Solindocortinul (natrium-succinat de prednisolon) 25 mg în 2 ml apă distilată, cu respirator hiperbaric (IPPB), nu este folosit la noi.

Corticoterapia de toate tipurile se aplică în genere (în special în astmul bronșic) pe o durată limitată sau medie de timp de 6—12 luni („sowenig wie möglich und so viel wie nötig", Ulmer, 1975).

Sînt însă situații în care un tratament de mai lungă durată este inevitabil (de ex. în astmul bronșic rezistent la alte tratamente). În aceste cazuri, după o fază acută cu dozare mai înaltă, dozele de întreținere pot să fie scăzute la echivalentul de 7,5 mg prednison pe zi sau în administrare intermitentă (o priză matinală pentru 48 ore). Pentru terapia intermitentă se pretează mai bine prednisolonul și metilprednisolonul, cu acțiune scurtă de 24 ore (care lasă posibilă refacerea funcției axului hipofizocorticosuprarenal în următoarele 24 ore), decît becotidul și bextazolul care au o acțiune prelungită (Van der Straeten). Acestea din urmă dau însă, în aerosoli, mai puține efecte secundare.

Efecte secundare. În corticoterapia de lungă durată se pot produce depresiuni sau supresiuni ale funcției hopofizocorticosuprarenale, manifestate prin oboseală, dureri musculare și articulare, stare generală proastă, vomismente, diaree, febră, persistînd uneori luni de zile. Pot să apară și stări de steroido-rezistență în care sînt necesare doze mai mari decît echivalentul a 15 mg prednisolon zilnic pentru a avea un efect asupra simptomului bronhospastic.

În autotratamente (dozarea exactă fiind dificilă) trebuie prevenite abuzurile, soldate cu efecte secundare, în speță cu inhibiția suprarena-

Scanned with OKEN Scanner

lei, hipercorticism, osteoporoză, efecte diabetogene, infecții ș.a. (Mach: „hormoni diabolici").

Se pot produce de asemenea stări de hipertensiune, pusee de ulcer, candidoză bucală și faringiană (6—7%) (Akoun, 1974), mai ales după preparatele micronizate în aerosoli. În studiul menționat mai înainte (Brompton Hospital), s-au notat candidoze în 45% la doza de Becotid de 400 µg și 77% la doza de 800 µg, fără consecințe grave, dar necesitînd sistarea medicamentului și medicația antifungică adecvată.

Corticoterapia în alte afecțiuni pulmonare (sarcoidoză, alveolite alergice, pneumoconioze, colagenoze etc.) se face de regulă cu corticoizii clasici și nu prezintă particularități deosebite de cele din sindromul bronhospastic. Pentru a preveni eventuale reactivări ale unor leziuni tuberculoase latente se asociază o chimioprofilaxie cu INH (15 mg/kg de 2 ori pe săptămînă).

Derivații de kelină. Un loc aparte în medicația bronhodilatatoare îl ocupă unele preparate cu acțiune preventivă, din grupul derivaților de kelină, substanțe cunoscute ca avînd o acțiune spasmolitică. Cel mai important este cromoglicatul disodic, sintetizat de Altounyan în 1967.

Cromoglicatul disodic sau cromolyn sodic (DSCG, Intal, Lomudal) are un mecanism de „stabilizator de membrană" deosebit de al corticosteroizilor. Prin „stabilizarea" membranei mastocitelor el *previne degranularea acestora* și *ipso facto* eliberarea mediatorilor chimici ai bronhospasmului (histamina, bradikinina etc.); ca atare accesul de bronhospasm nu se mai produce. Inhibă de asemenea fosfodiesteraza specifică de degradare a AMP-ciclic, favorizînd indirect (ca și xantinele) menținerea unui nivel ridicat a acestuia (Ashim, 1974).

Cromoglicatul disodic este indicat în astmul reaginic (reacție anafilactică cu creșterea IgE) și în astmul cortico-dependent, în care facilitează reducerea de corticoizi sau sevrajul. Se administrează în pulbere micronizată în aerosoli (în capsule 20 mg cromoglicat disodic + 20 mg lactoză) prin aspirație bucală cu spinhaller-ul (turboinhalator). Se dau 3—4 capsule (inhalații) pe zi. Toleranța preparatului este foarte bună permițînd tratamente de lungă durată, mai multe luni sau chiar ani de zile.

Efectul este cu atît mai bun cu cît microcristalele de Intal pătrund mai profund și ajung în contact cu mastocitele secretoare de mediatori bronhospasmogeni. În cursul administrării cromoglicatului disodic dozele de bronhodilatatoare β_2-adrenergice și de corticosteroizi pot să fie diminuate (mecanismul de declanșare a bronhospasmului fiind blocat). După sistarea lui se cresc, eventual, din nou.

Efectul preventiv nu este prompt ca după un bronholitic, ci se manifestă numai după o săptămînă și durează aproximativ 6 ore, de aceea preparatul trebuie administrat continuu, la interval de 6—8 ore. Bolnavul trebuie pus în cunoștință cu aceste particularități (Primer, 1976). Rezultatele bune din literatură se ridică pînă la 88,8% în astmul bronșic, dar numai la 37,8% în bronșita cronică astmatiformă (Cacciavillani, 1976). După Schmidt (1976) medicamentul ar avea o valoare protectivă de 90% în astmul alergic, 80% în astmul de angoasă (Anstrengungsasthma), 64% în sindromul astmatic (fără alergie) și numai 20% în sindromul bronșitic (obstructiv).

În experimentarea făcută la noi pe 30 cazuri (23 astm alergic și 8 bronșite spastice) s-au obținut rezultate foarte favorabile și favorabile în

Scanned with OKEN Scanner

25,8+48,4%, nici un rezultat în 25,8%. Rezultatele bune constau în diminuarea dozelor de corticosteroizi clasici (în 61,3%) și prevenirea acceselor bronhospastice, în astmul presupus alergic (Anastasatu, 1979).

Prostaglandinele. În ultima vreme s-a constatat că au o acțiune bronhodilatatoare semnificativă și unele prostaglandine (descrise de Von Euler, Stockholm 1935), substanțe extrase mai puțin din prostată (de unde le vine numele) și mai mult din veziculele seminale. Prostaglandinele sînt constituite din acizi grași nesaturați, biologic activi (în special ac. arahidonic), capabili (împreună cu adenilciclaza) să stimuleze sau să inhibe formarea AMP-ciclic și, prin aceasta, să intervină în procesul de bronhodilatație-bronhoconstricție. Se găsesc și în țesutul pulmonar, unde sînt sintetizate la stimuli variați și degradate relativ rapid.

Prostaglandinele din seria E: PGE_1 și PGE_2 (și PGE_3) au o acțiune miorelaxantă, bronhodilatatoare și au fost deja utilizate, în aerosoli, în tratamentul astmului, cu bune rezultate. Au o acțiune mai puternică decît a izoproterenolului (prin inhibarea eliberării histaminei). Răspunsul este însă diferit de la caz la caz, adică destul de inconstant, uneori chiar contrar așteptărilor. PGE_2, de exemplu, poate să determine și bronhoconstricție (la astmatici). PGE_1 dă iritații ale mucoasei bronșice (cu tuse persistentă). Prostaglandinele în seria F: PGF_2 și PGF_1 stimulează bronhoconstricția; la fel PGA_1, PGA_2, PGB_1, PGB_2 ș.a. Efectul este similar și asupra vaselor.

Recent s-au luat în studiu alte două preparate, TXA_2 și PGI_2, cu efect bronhodilatator posibil, dar încă insuficient precizat. Preparate de uz clinic curent nu sînt încă disponibile. Anomaliile în metabolismul prostaglandinelor (cu creșterea PGF_2) au fost incriminate de unii autori în patogenia astmului (Orehek, 1973; Shaw, 1975; Hyman, 1978).

Alte medicații cu acțiune bronhodilatatoare. Există și alte substanțe, antihistaminice sau de alt gen, cu acțiune mai modestă bronhodilatatoare, folosite ca adjuvante în tratamentul bronhospasmului. Amintim cîteva mai cunoscute sau mai recente.

Noleptanul este un derivat benzilaminic, cu acțiune stimulatoare respiratorie (ameliorează ventilația alveolară), cu efect bun asupra dispneei din bronșita cronică (3×1 comprimate pe zi sau 1—2 fiole i.v.), fără o acțiune propriu-zisă bronhodilatatoare.

Eprazinon (Eftapan), 50 mg zilnic, un derivat piperazinic de substituție, cu acțiune bronholitică și secretolitică mai slabă decît a Alupentului, dar cu mai puține fenomene secundare (accelerări de puls) (Matthys 1975). Se folosește și ca Eprazinol, sirop, 150 mg/zi, 10 zile cu rezultate bune (Nicrosini, 1978).

Sinaricin [1 (difenil metil)—4 (3 fenil—2 propenil) piperazina], antihistaminic, 75 mg×3 ori pe zi; dă ameliorări evidente în astmul bronșic cronic (Emanuel, 1979).

Ketotifenul — „antihistaminic" mai modern, de tip benzocicloheptatiofen (1977) — are un efect asemănător cu al cromoglicatului disodic, adică un efect profilactic și curativ asupra bronhospasmului, dar nu prin blocarea degranulării mastocitelor, ci prin antagonizarea mediatorilor chimici (histaminei). Se dă 2×1 (2) mg pe zi, per os. Rezultatele apar după 4—6 săptămîni. Tratamentul se prelungește minimum 6 luni. Se relatează rezultate favorabile în astmul alergic la adulți și copii (Hartmann, 1979; Seropian, 1980).

Scanned with OKEN Scanner

Brondilatten (B 680) este un preparat retard bronhodilatator conținînd Tolpropamin HCl (50,0 mg), Pentiphillin (300 mg), Benactysin HCl (1,5 mg), Phenobarbital (40 mg). S-au notat rezultate bune de ex. în 69 din 76 cazuri (Aleksit, 1975), preparatul putînd să înlocuiască simpaticomimeticele și să diminueze corticosteroizii. Nu este utilizat la noi.

Decaspirida sau *espiranul* (L'8-N-fenil-2-oxa-2 oxo-(3,8) diazo-spiro (4,5) decano chorhidrat), un preparat relativ recent produs în Italia (1975), are o acțiune bronhodilatatoare, dar și antiinflamatorie, antiexsudativă și antianafilactică.

Nu acționează ca β-stimulator ci crescînd 3,5 AMP ciclic prin blocarea fosfodiesterazei (ca și xantinele). Stimulează și steroidogeneza. Este eficace în astmul bronșic și în bronșita spastică obstructivă. Permite reducerea corticosteroizilor și ameliorează parametrii respiratori. Se dă în aerosoli (2×50 mg pe zi). Se elimină rapid, fără reacții adverse. Rezultatele sînt similare cu ale aminofilinei (Corzano 1977). Se poate da și per os 2—4 capsule dimineața și seara în cursul mesei.

Pipoxicina experimentată în Elveția (difenil-metil 1/2 [hidroxi-etoxi)-etoxi-etil)-piperidina] are o acțiune bronhodilatatoare mai netă decît a hexoprenalinei (Brunner, 1978).

Obasilul extras din planta *Ocimum basilicum* (R. P. Bulgaria) ameliorează net VEMS-ul și VIMS-ul (în BPOC) (Ciarakiev, Sheffield, 1980).

Secretolitice (mucolitice)

Secretoliticele ocupă un loc important în cadrul inhaloterapiei. Ele acționează prin diverse mecanisme asupra mucusului bronșic determinînd o scădere a vîscozității acestuia și, în consecință, o facilitare a eliminării secrețiilor bronșice. Sînt deci indicate în mod special în cazurile de hipersecreție și vîscozitate crescută a acestor secrețiii, cu tulburări de clearance bronșic și fenomene obstructive (prin acumulare de secrețiii endobronșice).

O anumită influență asupra eliminării secrețiilor bronșice au și antibioticele (prin lichidarea infecției) și corticosteroizii (prin liniștirea componentei inflamatorii) ca și substanțele β_2-adrenergice deja amintite (prin acțiunea lor stimulatoare asupra „covorului" muco-ciliar). Există totuși situații în BPOC, mucoviscidoză, astmul bronșic ș.a. cînd trebuie aplicate și secretolitice.

În prezent se folosesc, în asociație, diverși compuși cu acțiune predominant mucolitică sau proteolitică, sau exclusiv mucocinetică clasificați în: detergenți; substanțe reductoare; enzime; alcaloizi; compuși iodați organici, ș.a. (Olivieri, 1974).

Detergenții sînt substanțe tensioactive cu acțiune „mucolitică", mai exact mucocinetică, pentru că nu lizează propriu-zis lanțurile componente ale mucusului ci doar unele legături labile (electrofizice, ionice) care se stabilesc între diversele structuri ale mucusului (Blasi, 1980).

Preparatele de tipul alevaire-ului (tyloxapol) sau tacholiquin-nului sînt mai mult emoliente sau fluidifiante (sol. 1,25% în aerosoli), mai rar utilizate în prezent. În general ele scad tensiunea superficială a sputei (ex. de la 52 dyne/cm la 42 dyne/cm) și aderența acesteia de pereții bronșici și cresc umidifierea secrețiilor, ușurînd eliminarea lor. Nu trebuie folosiți abuziv. În sputa net purulentă nu au nici un efect. Facilitează în schimb depoziția aerosolilor medicamentoși.

Scanned with OKEN Scanner

Bicarbonatul de Na în sol. 2% în aerosoli (1—3 ml, 4—6 ori pe zi) are un efect similar cu Alevaire-ul, pe care îl poate substitui, reducînd vîscozitatea sputei nu numai prin scăderea tensiunii superficiale ci, probabil, și printr-un mecanism mucolitic insuficient cunoscut. Se asociază cu alte secretolitice, nu și cu bronhodilatatoarele β-adrenergice, care sînt inactivate de soluția alcalină. Poate da unele iritații bronșice.

Dipalmitoil-lecitina sintetică, în microaerosoli (diametru 0,25 μ) soluție 0,25%, a fost preconizată în special în deficitele de surfactant alveolar (rar folosită în prezent).

Subrerolul (Sobrepin) este un secretolitic nou, produs prin hidratarea epoxidului de α-pinen, cu acțiune hidratantă-detergentă, experimentat în R.F.G., Olanda, Italia cu rezultate promițătoare (în secrețiile mucoase) (v. Boehlau). Nu este un mucolitic propriu-zis, ci un muco-kinetic (400 mg per os, 180 mg i.m. pe zi).

Între substanțele **reductoare** se numără în primul rînd Acetilcisteina (mucomyst, mucosolvin, fluimucil, mucisol). Este un aminoacid (L. cisteina) iritant ca acid, dar bine tolerat ca derivat acetilat. Are o acțiune mucolitică propriu-zisă, în sensul că desface lanțurile polipeptidice ale mucoproteinelor la nivelul legăturilor disulfurice (IgA mucoproteine), reducînd astfel vîscozitatea mucusului cu 70—80% după 30′. Are și un efect de reducere a adezivității secrețiilor („efectul sodiu“).

Se folosesc soluții 10% și 20% (concentrațiile mai mari pot să ducă la bronhospasm). Nu afectează surfactantul alveolar. Aerosolizarea (diametrul aerosolilor) trebuie să corespundă adîncimii interesate a arborelui respirator. Trebuie evitat contactul substanței cu fierul, cuprul, cauciucul (se folosesc sticla, plasticul, aluminiul etc.); se dau 1 (2) prize la 4 ore (2×200 mg), sau 3—6 ml din soluția 10%. Se poate administra și per os (600 mg la zi) sau i.m. (3—6 ml din sol. 10%). Influențează și secrețiile purulente. Este activă în mucoviscidoză, supurații bronhopulmonare, BPOC, dar nu în toate cazurile.

Examenul funcțional practicat înainte și după administrarea acetilcisteinei arată ameliorarea importantă a rezistenței la flux și a altor parametri (Silvers, 1974). Se constată și o rarefiere a fibrelor ADN și de acizi mucopolizaharidici din spută (Bürgi, 1968). Scăderea vîscozității secrețiilor poate să fie măsurată exact cu rheometrele moderne.

Utilizarea în exces a acetilcisteinei poate să ducă la scăderea titrului anticorpilor locali (IgA), care depind tot de legăturile disulfurice amintite (Schmidt, 1976). Pentru a evita eventuale reacții bronhospastice, se asociază cu bronhodilatatoare.

În ultima vreme s-au recomandat și tratamente de durată (luni de zile). Rezultatele unei cercetări multicentrice desfășurate în Italia (1977—78) pe 495 cazuri de bronșită cronică hipersecretivă, — din care 254 au urmat un tratament cu acetilcisteina de 6 luni, iar 241 au servit ca lot de control —, au arătat, în lotul tratat, o scădere semnificativă a cantității, purulenței și viscozității sputei și a tusei, cu facilitarea expectorației, față de lotul de placebo. Reacutizările au fost și ele net reduse (în 53% față de 24% în lotul martor). Datele funcționale (VEMS, CV) s-au ameliorat (Conf. națională italiană, Palermo, oct. 1978). Cei puțin în cazurile hipersecretante, prelungirea administrării medicamentului se impune.

Mistabronul (sarea sodică a acidului 2-mercapto-etan sulfonic) preparat echivalent cu precedentul, se dă în doza de 6 ml, 200 mg/ml, cu

Scanned with OKEN Scanner

efecte mucolitice similare cu cele ale N-acetilcisteinei (are același grup tiolic), mai nete decît sol. NaCl 0,9% (6 ml) (în BPOC) (Steen, 1974). Preparatul cu aceeași formulă chimică MESNA este utilizat cu bune rezultate în reanimarea respiratorie (Temmerman, 1971).

Alte preparate pe bază de acetilcisteină sînt metilcisteina sau esterul metilic al cisteinei. *S-carboximetil-L-cisteina* (Lisomucil) lipsită de „grupul tiolic" mucolitic al acetilcisteinei. Acționează foarte probabil asupra aparatului glandular de sinteză mucoproteică, determinînd creșterea sialomucinelor (reactivează enzima sialil-transferaza și inhibă enzima neuraminidaza și catabolizanții), cu scăderea celorlalte mucine (fuco- și sulfomucinele). Este un fel de „mucoreglator" care, ducînd la creșterea ponderii sialomucinelor, determină fluidificarea secrețiilor bronșice. Se dă ca sirop 5%, 3—4 linguri (1,5—2,25 g) la zi, (30—60 zile).

Se relatează rezultate bune în jur de 70% în special în BPOC nu și în mucoviscidoză (cu conținut ridicat de sialomucine în secrețiii). Toleranța este foarte bună. (Fossati, 1976). Deoarece inhibă acțiunea antibacteriană a penicilinelor, nu se administrează împreună cu acestea.

Transbronchinul (Chemiewerk) este clorhidratul esterului metilic al cisteinei (Actiol), sinonim cu Lisomucilul și cu acțiunea mucoreglatoare similară.

Libexinul include S-carboximetil cisteina asociată cu prenoxidiazina, cu eficiență similară.

Ascoxalul (Palmer) este un compus de acid ascorbic, administrabil numai în aerosoli, care fragmentează mucopolizaharidele și ADN, reducînd vîscozitatea mucusului. Rezultatele sînt contradictorii.

L-arginina a fost experimentată ca mucolitic în mucoviscidoză cu rezultate încurajatoare (Solomons, 1974).

Alcaloizii. Unul din preparatele cele mai folosite *per inhalationem* și *per os* este *Bromhexin*-ul (bisolvon, brombenzonium, broncokin), un *alcaloid* derivat din vasicină (extrasă din planta indiană *Adhatoda vasica).* Este un mucolitic de tip special și un fluidifiant, cu acțiune netă în cazuri de spută vîscoasă, aderentă. Fragmentează structura acidului mucopolizaharidic prin hidroliză neenzimatică (cu ajutorul bromului). Acționează probabil și prin activarea enzimelor lizozomale locale sau prin interferarea în formarea ac. mucopolizaharidic (Gieseking).

Are un efect maxim după 3—4 zile, mai evident *per os* decît în aerosoli. Se dozează: 8—16 mg de 3 ori pe zi (3×1 tablete, 3×4 ml/zi soluție, 3×3 ml/zi aerosoli din sol. 0,2%). Nu dă efecte secundare. Poate să determine „inundații bronșice" prin liza masivă a secrețiilor mucoase; trebuie asigurat și un drenaj postural.

Se asociază cu antibiotice. Se poate asocia și cu un bronhodilatator β_2-adrenergic.

Abiadinul este o asociație bromhexin-alupent-doxiaminsuccinat (antihistaminic) cu efect potențat. *Tetraabiadinul* conține în plus și tetraciclină. Se dau în administrare perorală. Nu se folosesc la noi, același efect obținîndu-se și dacă ingredientele se administrează separat.

Acțiunea mucoliticelor nu este întotdeauna promptă. În multe cazuri ele nu fac decît să augumenteze secreția hidrică, favorizînd totuși indirect eliminarea acesteia. Aceleași efecte, uneori chiar mai bune, se obțin și numai cu aerosoli de apă sau soluție fiziologică (Cacciavillani, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

Enzimele. Enzimele proteolitice sînt preparate de tipul *tripsinei* pancreatice (endopeptidaze) care lizează prin depolimerizare proteinele din arhitectura fibrilară a mucusului bronșic, facilitînd fluidificarea secrețiilor și dezobstruarea bronhiilor (inconstant). Tripsina, de obicei asociată cu chemotripsina, poate să fie dată în aerosoli pe durată mai lungă, dar totuși cu prudență din cauza fenomenelor secundare (reacții iritative, bronhospasme, reacții anafilactoide de tip histaminic); se asociază cu antihistaminice. Dă rezultate bune în proteinoza alveolară.

Enzimele proteolitice sînt contraindicate în cazurile cu carență de α_1-antitripsină, putînd să favorizeze instalarea emfizemului panlobular prin tripsinoliza pereților alveolari. În general ele sînt inhibate de puroi (de ARN), de aceea nu sînt indicate în bronhopatiile purulente.

Acestea beneficiază în schimb de *dornaza pancreatică* sau dezoxiribonucleaza, enzimă de origine animală, care depolimerizează ADN-ul leucocitar reprezentînd 30—70% din masa solidă a secrețiilor purulente. Se folosește în abcesele pulmonare, bronșiectazii, stafilococii pulmonare, mucoviscidoză, bronșitele supurate obstructive ș.a. În același cadru se aplică și *streptodornaza* (dezoxiribonucleaza streptococică), ambele ducînd la fluidificarea sputei purulente.

În general nu dau reacții adverse. Se fac una sau mai multe cure de 2—4 zile, cîte 100 000 unități de 3 ori pe zi. Dacă bolnavul nu poate să elimine sputa lizată, aceasta trebuie aspirată. Rezultatele sînt mulțumitoare.

Compușii iodați sînt folosiți de multă vreme pentru acțiunea lor secretolitică. Preparatele mai noi prezintă avantajul unei mai bune toleranțe.

Iodopropilidenglicerolul (IPG), relativ recent introdus, este un compus iodat de sinteză, care subțiază și crește volumul mucusului prin hidratare (efect liotrop). Intervine probabil și un proces de mucoliză prin alterarea macromoleculelor din constituția fibrelor muco-proteice (Mauriott, 1974). Este posibilă și o acțiune directă asupra glandelor traheobronșice și asupra sistemului vagal. Medicamentul accelerează transportul muco-ciliar (Iravani, 1975). Este activ în special asupra secrețiilor muco-purulente (prin activarea proteazelor leucocitare). Se folosește nu numai ca secretolitic ci și pentru a evita evaporarea precoce a aerosolilor, cărora le prelungește acțiunea (Ross, 1974). Potențează de asemenea acțiunea teofilinei (Salem, 1974). Nu este încă aplicat la noi.

Preparatul mai nou *domiodolul* (4 hidroxi-2-iodometil 1,3 dioxolan), nefolosit nici el la noi, are aceleași mecanisme, indicații și rezultate, cu specificarea că nu este tolerat în insuficiențele hepatice și renale și în cursul graviditații.

Poate să fie inclusă în grupa compușilor iodați și medicația expectorantă clasică pe bază de iod — iodura de potasiu și de sodiu, guaiacolul ș.a. cu rezultate bune în doze mai ridicate, care implică însă și riscul de fenomene secundare (iodism).

Alcoolii. Dintre alcooli, *etanolul* sau alcoolul etilic are o acțiune antispumoasă asupra mucoasei bronșice și bronșiolare. Se administrează în aerosoli cu O_2 în edemul pulmonar acut, facilitînd dezobstruarea bronhioloalveolară (scade tensiunea superficială a secrețiilor respective). Se folosesc concentrații între 25—50% (sub limita intoxicației etilice).

Scanned with OKEN Scanner

În această categorie intră și *mercapto-derivații,* de exemplu 2-tioletano-sulfonatul de Na (TES—Na, mercapto-etanol), utilizabil în aerosoli (Termegist-ul sau ethasulfat de sodiu).

Preparatul mai nou *Sicol spray* (Silicon) este un polimer macromolecular, avînd în compoziția sa metanol și etanol asociate. Are acțiune antispumantă și expectorantă secretolitică. Spray-ul se ține la distanță 15—20 cm de cavitatea bucală, 1—2 s, 2—4 prize de 2—4 ori pe zi (în BPOC) (flacoane de 105 g, la 30° max.).

Un efect expectorant bun are *Silomatul* (1. p-chlorphenil-2,3-dimetyl-Y, dimetylaminobutanol HCl, experimentat și de noi.

Alături de secretoliticele moderne în aerosoli, se pot folosi în continuare o serie de preparate tradiționale, care, în doze mari, sînt emetizante dar în doze moderate devin expectorante. Între acestea, în afară de compușii iodați deja amintiți, se numără creozotul, clorura de amoniu, emetina, ipecacuana, saponine, terpenele, oleurile balsamice etc. (stimulatoare ale celulelor secretoare pe cale reflex vagală), recomandate și la conferința de la Bad Reichenhall (Schmidt, 1976).

Administrarea în aerosoli este indicată în general în cazul substanțelor care acționează direct asupra mucusului format (ex. N-acetyl-cisteina). Efectele se pot măsura prin vîscozimetrie. În caz de bronhospasm asocierea cu bronhodilatatoare este obligatorie. În *status asthmaticus* secretoliticele nu se dau în aerosoli deoarece sînt iritante; se preferă inj. i.v. (Fabel, 1974).

Umidifiante

Ameliorarea clearance-ului bronhopulmonar se obține și prin simpla *umidificare* a tractului respirator, fie cu vapori de apă (apă în stare gazoasă), fie cu aerosoli (particule de apă în stare lichidă). Corturile cu aburi din trecut au fost abandonate.

Umidificarea este indicată în mod special în caz de deficit al umidității normale, de 44 mg apă pe litru de gaz, care se produc prin evaporarea apei din mucoasa bronșică. Lipsa de umiditate duce la alterarea mucusului și a covorului mucociliar, la constituirea de cruste mucoase. Alterări ale mucoasei bronșice sînt determinate între altele și de fumat. Aerosolii de apă evită aceste alterări și umidifică aerul inspirator la nivelul umidității corporale. Beneficiază în special cazurile cu mucoviscidoză. Sînt de preferat aerosolii calzi de apa distilată, în aerosolizare ultrasonică.

Antibioticele în aerosoli

Nu ne ocupăm aici de terapia infecțiilor respiratorii tratate în alt capitol dar amintim că aplicarea antibioticelor în aerosoli este destul de limitată. Ea s-a bazat pe principiul realizării unui contact mai direct (și mai intim) cu germenii din secrețiile bronșice. Ca să poată fi aplicate *per inhalationem*, preparatele trebuie să aibă însă o bună toleranță locală și o remanență suficientă pentru realizarea *in situ* a unor concentrații utile. Practic, chiar cu antibioticele bine tolerate endobronșic (penicilină, streptomicină, cloramfenicol ș.a.), nu s-au constatat rezultate mai bune în aerosoli decît în administrarea per orală și parenterală care sînt mult mai comode. O eficacitate ceva mai ridicată se obține în combinație cu dornaza. Chiar cînd se aplică în aerosoli, antibioticele se

Scanned with OKEN Scanner

adaugă ca supliment la administrarea lor sistemică, de care nu ne putem dispensa. Unele sînt iritante şi nu trebuie administrate în aerosoli (tetraciclina, eritromicina, sulfamidele).

În infecţiile cu piocianic *(Pseudomonas aeroginosa)* se obţin rezultate mai bune prin aerosoloterapie (decît pe cale sistemică) cu polimixin B sau Kanamicină asociată cu dornază. KM poate să determine însă un bloc neuromuscular (similar curarei) cu sistarea respiraţiei, de aceea este de evitat.

Se relatează rezultate bune cu gentamicină (40 mg 2 ori pe zi 15—25 zile) (Radanov, 1975).

Se folosesc în aerosoli şi diverse alte medicaţii: antifungice etc., hemostatice (clauden, trombin ş.a.).

Complicaţii ale terapiei în aerosoli. Deşi în general bine tolerată, aerosoloterapia nu este chiar inofensivă. Fiecare din cele 3 componente ale aerosolilor — propilentul, solventul şi ingredientul — pot să conţină substanţe iritante sau toxice. Pentru a evita evaporarea particulelor mici (sub 5 μm) de apă sau precipitarea lor pe căile respiratorii superioare, se folosesc soluţii stabilizatoare sau stabilizante, de ex. soluţiile saline izotonice (NaCl 0,9%) sau hipotonice (NaCl 0,4%). Soluţiile hipertonice (NaCl 1,0—1,5%) se folosesc cu indicaţia mai rară de stimulare a hipersecreţiei şi tusei productive şi pentru recoltarea eşantioanelor de spută la subiecţii care nu expectorează.

Un stabilizator al soluţiilor aerosolizate, folosit în unele locuri, este şi propilenglicolul, substanţă similară cu glicerolul, lipsit de toxicitate, 1/10 ml din sol. 2—5%, adăugat la soluţia nebulizată.

La ameliorarea clearance-lui bronşic contribuie şi acţiunea ciliokinetică a unor simpaticomimetice ca izoproterenolul, terbutalina, carbuterolul şi altele, a prednisolonului şi aminofilinei, a iodurii de potasiu, acetilcolinei, policarpinei, clorurii de amoniu ş.a. (Iravani, 1975). Substanţele β-adrenergice au şi un efect stimulator asupra glandelor bronşice, crescînd volumul şi fluiditatea secreţiilor bronşice; idem metilxantinele.

În practică asocierea între mucolitice, bronhodilatatoare, antibiotice şi antiinflamatoare este frecvent uzitată şi se soldează cu efecte potenţat benifice pentru bolnav, în special în cursul puseelor bronşitice obstructive. Efectele constau în fluidificarea şi eliminarea, la început mai intensă apoi mai redusă, a secreţiilor bronşice, repermeabilizarea bronhiilor, liniştirea componentei inflamatoare, lichidarea infecţiei, ameliorarea parametrilor funcţionali respiratori. 90% din masa aerosolilor se depun pe mucoasa căilor respiratorii superioare, unde, prin concentrare, pot să devină toxici. Şi bronhodilatatoarele în aerosoli pot să dea efecte secundare, care cedează la întreruperea medicaţiei.

În literatură sînt publicate şi cazuri mai severe de modificări granulomatoase diseminate, ca urmare a unor terapii inhalatorii, mai ales la bolnavii deja sensibilizaţi la diverşi aerosoli. (Frank, 1975). În asemenea cazuri se renunţă evident la această cale de administrare.

La toţi bolnavii care fac inhaloterapie pentru o boală sau alta, se deconsiliază formal fumatul pe toată perioada tratamentelor şi, de preferinţă, definitiv. Dealtfel suprimarea şi combaterea acestui obicei dăunător face parte obligatorie din planul de terapie respiratorie.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Akoun G., *La corticotherapie dans l'administration et l'eficacite des corticoides*, XVIII Congr. nat. tuberc. mal. resp. Clermont-Ferand, Masson, p. 207—212, 1974.
2. Aleksic Șt. I., *Zur Klinischen Prüfung eines Bronchospasmolytikums in Reatrd*, Form. Med. Welt. 1975, 26, 38, 1 733—1 737.
3. Anastasatu C., Kercea V., Duțu Șt., Algeorge G., *Tratamentul cu cromoglicat de sodiu în astmul bronșic și în bronșita spastică*, Pneumoftiziol., 28, 1, 17—24, 1979.
4. Arnaud A., Vervloet D., Dugue P., Orehek J., Charpin J., *Treatment of Acute Asthma, Effect of Intravenous Corticosteroids and B_2 — Adrenergic Agonists*, Lung., 156,1 43—48, 1979.
5. Barton A. D., *Aerosolized Detergents and Mucolytic Agents in the Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Amer. Rev. resp. Dis. 110, 6, part. 2, 104—110, 1974.
6. Blasi A., Olivieri D., *L'iperseerezione bronchiale*, Il Pensiero Scient. Edit., 1980.
7. Brunner A., *Piproxizin ein neuer Bronchodilatator, Schweiz.* Med. Wschr., 108, 8, 310—312, 1978.
8. Cacciavillani B., Serembe M., *La via polmonare nella eura delle bronchopneumopatie croniche non tubercolari*, Lotta contra la tbc e mal. polm. soc., 46, 4, 446—453, 1976.
9. Corzano A, A. Tinelli, Archivio Monaldi, 32, 1—2, 116—128, 1977.
10. Debelié M., Virchow Chr. *Inhalative Kortikoidbehandlung mit Beclomethason — Dipropionat bei Asthma bronchiale*, Prax. Pneumol., 28, Sonderheft 1 092—1 095, 1974.
11. Emanuel M. B. și coll, Brit. J. Clin. Pharmacol., 7, 2, 189—195, 1979.
12. Gabel H. *Therapie im Status asthmaticus*, Praxis der Pneumol., 28, 8, 442, 1974.
13. Fossati C., *Trattamento delle secrezioni bronchiali con un nuovo mucolitica*, Lotta contro la tbc a Mal. polm. soc. 46, 4, 567—575, 1976.
14. Frank R. *Are Aerosol sprays Hazardous?* Amer. Rev. resp. Dis., 112, 4, 485—489, 1975.
15. Guerrin și colab., Acta tub. pn. belgica, 1, 41—52, 1977.
16. Hyman A. A., Spannhake E. W., Kadowitz P. J., *Prostaglandins and the Lungs*, Amer. Rev. resp. Dis., 117, 1, 111—136, 1978.
17. Irvani J. Melville G. N., *Wirkung von Pharmaka und Milieuänderungen auf die Flimmertätigkeit der Atemwege*, Respiration, 32, 1 184, 1975.
18. Matthys H., *Prüfung von Eprazinone einer neuen Substanz mit antiobstruktiver Wirkung auf die Atemwege*, Med. Welt, 26, 11, 520—521, 1975.
19. Olivieri D., Bocchino M., *Caracteristiche biochimiche ed enzimatiche delle secrezioni bronchiali e loro modificazioni in corso di trattamento con farmaci mucolitici*, Arch. Monaldi, 29, 3—4, 283—308, 1974.
20. Orehek J., Charpin J., *Prostaglandines et appareil respiratoire*, Marseille Méd., 110, 11, 805—807, 1973.
21. Plake M. D. și coll., *Triamcinolon in corticosteroid-resistant Asthma*, Brit. J. Dis. Chest, 73, 1, 39—54, 1979.

Scanned with OKEN Scanner

22. Radanov și colab., *Tratamentul în aerosoli în unele infecții bronhopulmonare cu gentamicină*, Pneumoftiziol., 12, 3, 150—153, MRJ 6, 1976, 776, 1975.
23. Radenmecker M., Acta tub. pn. Belgica, 69, 2, 107—112, 1978.
24. Ross A. și colab., Giorn. ital. Mal, Toraco, 28, 3, 121—142, 1974.
25. Seropian E., Filip V., Iamandescu B., Popovici R., *Cercetări clinice și spirografice cu Ketotifen, un nou medicament profilactic în astmul bronșic*, Viața Med., 27, 10, 443—446, 1980.
26. Shaw J. O., Moser K. M., *The Current Status*, Prostglandins and the Lungs Chemt, 68, 1, 75, 1975.
27. Silvers G. W., Maisel J. C., Petty T. L., Filley S. F., Mitchell R. S., *Increase of Flow in Exeised Emphysematous Lungs Following Lavage with Acetylcysteine or Saline*, Amer. Rev. resp. Dis. 110, 2, 170—175, 1974.
28. Steen S. N., Ziment I., Freeman D., Thomas J. S., *Evaluation of a new mucolytic agent*, Clin. Pharmacol. Therapeutics, 16, 1, part. 1, 58—62, 1974.
29. Temmerman P. D., *Le 2 mercepto ethan sulfanit de Na (MESNA) dans la reanimation respiratoire*, Acta Anaesthesiol, belg., 22, 115—126, 1971.
30. Tcharakchiev D., *Functional result by clinical application of some bronchodilators*, General Meet. of Soc. Europ. Physiol. Clin. Resp. Sheffield, sept. 2—6, 1980. Bull. europ. Physiopath resp. 16, 5, 268, 1980.
31. Uffholtz și coll, Acta tub pn. belgica, 1, 53—62, 1977.
32. Ulmer W. T., *Bronchitis. Richtlinien für eine moderne medicamentöse Therapie*, Med. Welt., 26, 19, 922—926, 1975.
33. Voisin C., Acta tuberc. pn. belgica, 68, 1, 97—102, 1977.
34. Van de Walle, J., *Mestabrom, a new mucolytic*, Acta tuberc. pneum. belg. 65, 5, 505—519, 1974.
35. Walker Stuart, *Utilisation des aerosols des corticosteroides dans le traitement de l'asthma*, Allergie et immunologie, 7, 61—77, 1965.

OXIGENOTERAPIE. METODE BRONHOLOGICE. VENTILAȚIA MECANICĂ

În continuarea procedurilor de terapie respiratorie, în special în cazurile de insuficiență respiratorie acută, o atenție deosebită se acordă terapiei gazoase, mai ales oxigenoterapiei, metodelor active bronhologice sau de mică chirurgie de dezobstruare bronșică și ventilației mecanice (sau instrumentale), asistate sau controlate.

Partea comună a acestor metode, de esență foarte diferită, ca și a celor din capitolul următor, constă în faptul că toate tind, alături de metodele expuse în primele două capitole, la ameliorarea funcției respiratorii deficitare sau compromise prin mecanisme obstructive, restrictive sau mixte, în cadrul unor variate bronhopneumopatii, acute sau cronice, și la recuperarea funcțională, adeseori vitală, a bolnavilor respectivi. Ea constă, din păcate, și în faptul că aproape toate aceste metode sînt la fel de puțin cunoscute și valorificate în practica pneumologică curentă.

Deși le vom expune separat, ele trebuie înțelese ca făcînd parte din același ansamblu al metodelor de „terapie respiratorie", în sensul modern al acestei noțiuni, ansamblu pe care am încercat să-l cuprindem în cele patru capitole ce i-au fost rezervate în acest volum.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA GAZOASĂ (OXIGENOTERAPIA)

Terapia respiratorie gazoasă include în primul rînd oxigenoterapia, în al 2-lea rînd terapia mai rar aplicată cu CO_2, He sau alte gaze.

Oxigenoterapia — se aplică sub formă de *terapie de urgență* în insuficiențele respiratorii acute, pînă la scoaterea bolnavului din impas, sau sub formă de *terapie de lungă durată* sau terapie continuă cu O_2 în flux scăzut (continuous low flow O_2 therapy) în insuficiențele respiratorii cronice, cu sau fără CPC, în special în BPOC.

Preparat de Pristley și de Lavoisier în a 2-a jumătate a sec. al XVIII-lea, oxigenul a fost utilizat pentru prima dată în terapie de Chaussier în 1780, în cazuri de tuberculoză dispneizantă și la nou-născuți cianotici. În 1794 a luat ființă și prima disciplină de oxigenoterapie (Pneumatic Institution, Clifton) condusă de Beddoes și Watt (în Anglia), primele aparate folosite în oxigenoterapie fiind construite de Watt (inventatorul mașinii cu abur) (Sackner, 1974).

Ulterior metoda s-a extins, treptat, pretutindeni, în special după primul război mondial, fiind în prezent gazoterapia cea mai răspîndită, dar în care există posibilitatea de a se produce cele mai frecvente erori. De aceea trebuie efectuată de personal specializat.

Date asupra O_2. Oxigenul se află în stare gazoasă sau lichidă, în containere (cilindri metalici) de înaltă presiune, cu gabarit diferit, periodic controlate, cu valve de siguranță și conectoare (reductoare de presiune), care asigură presiunea de lucru necesară de 50 psig (pounds per square inch gauge). Pe cilindre se specifică de obicei datele necesare, pe baza cărora se poate calcula aproximativ și durata lor. Pentru O_2 în cantități mari se folosesc „bombe" speciale, cu condiții de păstrare și manipulare precise sau — preferabil — instalații centrale de oxigenoterapie. Înainte de administrarea oricărui gaz, acesta trebuie bine verificat sub toate aspectele (Egan, 1973).

O_2 nu este inflamabil dar întreține arderea și o poate înteți. Se aprinde în contact cu grăsimile (de evitat strict atingerea bombelor cu O_2 sau mîinile murdare de grăsimi sau uleiuri!). Extracția O_2 se face prin distilare fracționată din aer comprimat lichefiat.

Deși în general benignă O_2-terapia aplicată în mod intempestiv comportă o serie de riscuri la care ne vom referi mai departe și care trebuie bine cunoscute și evitate.

Tehnica oxigenoterapiei. Oxigenoterapia nu se face în orice caz de dispnee, ci numai în cazurile de hipoxie tisulară apreciată printr-o stare de hipoxemie netă ($SaO_2 < 85\%$), fără sau doar cu ușoară hipercapnie, $PaCO_2$ aprox. 20 mmHg.

Ea comportă o tehnică bine pusă la punct. Cantitatea de O_2 administrată pe minut trebuie să fie măsurabilă. Trebuie să existe posibilitatea unui control gazometric repetat al bolnavului (PaO_2 și $PaCO_2$). Administrarea O_2 se poate face: 1) prin măști faciale (etanșe) care permit reglarea unei concentrații cunoscute de 30—40% O_2 (ex. Ventimasca bazată pe efectul Venturi) sau 2) prin sonde nazale mai confortabile pentru bolnav, în care O_2 pur (100%) din sondă se amestecă cu aerul din cameră, dînd o concentrație similară celei din mască, dar necontrolabilă. Unii preferă prima, alții cea de a doua metodă. Există și măști de material plastic cu deschidere laterală pentru aerul atmosferic. O_2 se umi-

Scanned with OKEN Scanner

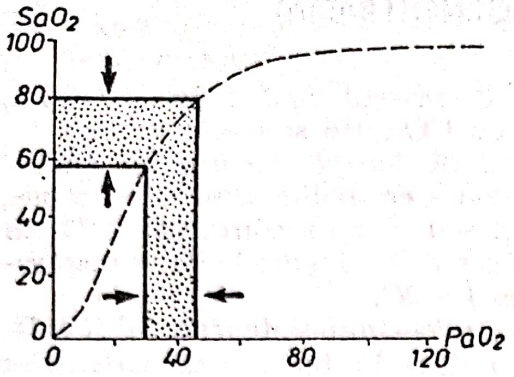


Fig. 13.4. Creşterea SaO_2 în raport cu PaO_2 (după Block, 1974).

difică prin trecerea lui în prealabil printr-un recipient cu apă. Cortul de O_2 se aplică numai la copiii mici. Pe durata acută se face O_2-terapie continuă, apoi intermitentă. Asupra oxigenoterapiei „cronice" vom reveni mai departe.

În insuficienţa ventilatorie acută, O_2 este salutar în condiţiile susmenţionate, la 1 atmosferă, 1—2—4 litri pe minut. Întreruperea lui bruscă poate să determine scăderea PaO_2 sub cea iniţială, de aceea nu este recomandabilă. Trebuie menţinută o PaO_2 între 45—60 mmHg, la care se realizează cea mai mare creştere a SaO_2 (fig. 13.4). O PaO_2 mai mare de 60 mmHg nu mai duce decît la creşteri nesemnificative ale SaO_2(Block, 1974).

Riscul de hipoventilaţie indusă. În general în stările de hipoxemie cu tendinţă la creşterea $PaCO_2$, cu sensibilitatea normală a centrului respirator, chemoreceptorii carotidieni sînt stimulaţi de starea hipoxică şi produc o hiperventilaţie compensatorie cu hipocapnie. În hipoxia cu hipercapnie (insuficienţă globală respiratorie), fără răspuns al centrului respirator, oxigenul administrat în exces, reducînd hipoxemia, suprimă stimularea chemoreceptorilor, ducînd la hipoventilaţie alveolară indusă (necompensată), cu creşterea $PaCO_2$ peste 40—50 mmHg şi risc paradoxal de agravare în continuare a hipercapniei. Aşa se întîmplă lucrurile, de exemplu, în cazul obstructivilor cu hipoxie şi sedaţie a centrului respirator sau cu lipsă de reactivitate la CO_2 a acestui centru. În asemenea cazuri oxigenoterapia este desigur nerecomandabilă, chiar contraindicată. Dacă ea are totuşi o indicaţie vitală, O_2 trebuie dat cu prudenţă, în amestec 25—30%, sub control gazoanalitic (PaO_2 să se menţină la 50—60 mmHg) şi de *p*H (să se menţină la valori cît mai apropiate de normal). În cazul cînd $PaCO_2$ creşte (peste 70 mmHg) se trece bolnavul pe respiraţie *asistată* sau — în caz de eşec al acesteia — pe respiraţie controlată, mecanică (vezi mai departe).

Oxigenul neumidificat şi în concentraţii înalte poate să determine eliminarea azotului din plămîn, cu formarea unor zone de atelectazie (care se reventilează prin „suspin"). Contribuie la acestea şi acţiunea O_2 asupra surfactantului (factor antiatelectatic). Se produc de asemenea alterări ale clearance-ului muco-ciliar (Sackner, 1975).

Toxicitatea O_2. Stările de toxicitate care survin în cursul oxigenoterapiei supradozate (prin hiperoxie) sînt de tip doză (expunere)-efect şi se datoresc inhibiţiei enzimelor oxidative celulare (în primul rînd alveolare). Ele apar după 6—30 ore de oxigenoterapie şi se manifestă prin jenă substernală, parestezia extremităţilor, astenie, ameţeli ortostatice, greţuri, vărsături, malaise (în condiţii hiperbarice — convulsii). Dintre probele funcţionale este revelatorie scăderea capacităţii vitale (VC) (Clark, 1974). Efecte toxice similare prin hiperoxie au fost constatate şi experimental (Pratt, 1974). În final ele pot să ducă la alterări grave ale epiteliului bronşic şi alveolar şi ale surfactantului şi la edem pulmonar. De asemenea, la alterări ale unor funcţii vitale extrarespiratorii (renale,

Scanned with OKEN Scanner

hepatice, neuroendocrine etc.). Riscul de toxicitate crește dacă se folosesc concentrații de O_2 mai mari de 56%, la 1 atmosferă (sau peste 425 mmHg) (Egan, 1973). S-au construit și curbe orientative de toleranță a O_2 în funcție de presiune, concentrație și durată de expunere la animale și la om (Clark, 1974).

La concentrații de O_2 mai mari de 70% se pot produce și infiltrații limfocitare septale, cu procese de fibroză interstițială cu constituirea unei membrane hialine alveolare asemănătoare celei din „boala membranei hialine" a nou-născutului (reprodusă și experimental cu O_2 la cobai) și favorizînd infecțiile respiratorii. Se înțelege că în asemenea situații efectul oxigenoterapiei este invers celui scontat și contribuie la declinul bolnavului, aflat și altminteri în situație precară. Este deci — repetăm — o eroare gravă ca O_2 să fie administrat fără nici o discriminare, în concentrații mari, la orice bolnav aflat în stare de dispnee.

Pentru a preveni efectele toxice se recomandă o oxigenoterapie intermitentă, cîteva ore pe zi, alternată cu aer atmosferic, pe durata de timp strict necesară, și care să nu depășească concentrația O_2 de 30—40% la 1 atmosferă și PaO_2 între 80—100 mmHg, cu excepția anemiei și a intoxicației cu monoxid de carbon, care necesită presiuni mai înalte de O_2 (150—200 mmHg) din cauza deficitului de hemoglobină transportoare.

Oxigenoterapia de lungă durată

Oxigenoterapia, ca metodă de terapie respiratorie de lungă durată se aplică mai frecvent în ultima perioadă în insuficiența respiratorie cronică din BPOC, mai ales în formele severe (cu $SaO_2 < 85\%$, $PaO_2 < 50$ mmHg și/sau $PaCO_2 > 50$ mmHg), cu CPC și policitemie persistentă. Ea este indicată și în cazuri cu $PaO_2 > 50$ mmHg dacă au o dispnee care le limitează ocupațiile zilnice și aceasta se ameliorează sub O_2 (se face testul ergometric), sau dacă somnul este tulburat din cauza hipoxemiei (Lertzman, 1976).

S-au recomandat diverse moduri de administrare prelungită a O_2 de la cîteva ore pînă la 24 ore pe zi (în medie 15 ore), 1—3 (4) litri pe minut, ziua și noaptea (O_2-terapie continuă) sau numai în cursul nopții (O_2-terapie nocturnă), timp de 6—24 luni sau mai mult. O_2-terapia se începe în spital și se continuă la domiciliu. O serie de cercetări pentru precizarea conduitei celei mai adecvate sînt abia în prezent în desfășurare.

Experiența de pînă acum arată că, dacă se respectă condițiile menționate (O_2 30%), toleranța este bună. Folosind doze moderate și progresive (pînă la o PaO_2 de 70—80 mmHg) se evită în general și pericolul hipoventilației induse, amintit mai înainte. S-a apreciat că un anumit grad de hipercapnie nu este dăunătoare dacă nu apare și acidoză (Barach, 1974). Trebuie avute în vedere și măsurile de psihoterapie cerute de situația bolnavilor de acest gen. În O_2-terapia de lungă durată, masca etanșă nu mai este adecvată; se preferă canulele nazale de material plastic (în furcă).

Dificultățile de a stoca O_2 la domiciliu, care au limitat multă vreme oxigenoterapia de lungă durată, sînt pe cale de rezolvare prin folosirea O_2 lichid și a extractoarelor de O_2 din aerul atmosferic (în țările anglo-saxone). Extractorul de O_2 se bazează pe principiul numit al „sitei moleculare", respectiv al unei site de silicat anorganic care absoarbe selec-

Scanned with OKEN Scanner

tiv azotul, îmbogățind aerul în O_2. Costul O_2 rămîne totuși destul de ridicat, dar se compensează prin renunțarea la spitalizare.

Rezultatele sînt în general favorabile, deși nu este de așteptat ca ele să fie spectaculoase. Cum se știe „coeficientul de eliberare a O_2" la nivelul țesuturilor variază după formula:

$$\text{elib. } O_2/\dot{V}O_2 = \frac{CaO_2}{CaO_2 - C\bar{V}O_2}$$

adică eliberarea de O_2 sau consumul de O_2 ($\dot{V}O_2$) este egală cu conținutul de O_2 arterial supra diferența dintre conținutul de O_2 din sîngele arterial (CaO_2) și cel din sîngele venos ($C\bar{V}O_2$). Oxigenoterapia determină o creștere a eliberării de O_2 prin creșterea CaO_2 (Mitheofer, 1974). Evaluarea se face de regulă prin determinarea PaO_2. Ca o consecință a creșterii acesteia se obține și o scădere a hipertensiunii pulmonare induse de hipoxie, cu reducerea eritrocitozei. Se ameliorează starea neuropsihică. Crește capacitatea de adaptare la efort (exercice tolerance) (Block, 1974). Mortalitatea (fatalitatea) se reduce la mai mult de jumătate (Neff: 28% în $2^1/_2$ ani, față de 62% fără O_2).

Rezultate bune, chiar cu unele reîncadrări în muncă după oxigenoterapie prelungită (>12 luni) au fost publicate de diverși autori (Block, 1974; Paramelle, 1978).

Scăderi ale presiunii arteriale pulmonare (PPA) de la 46 la 32 mmHg și ale viscozității sanguine (de la 6 la 4,7 CP) s-au observat chiar după cure scurte de 6 săptămîni de O_2-terapie (17 ore pe zi) (Gluskowski, 1980). Unii autori relatează creșteri ale PaO_2 cu menținerea $PaCO_2$ (Grandiello, 1975). În general starea de hipoxie tisulară este mai corect oglindită nu de PaO_2 ci de $P\bar{V}O_2$ (adică a presiunii O_2 din sîngele amestecat venos recoltat din artera pulmonară sau din atriul drept). O_2-terapia trebuie să ducă la $P\bar{V}O_2$ în jur de 35 mmHg (Mithoefer, 1974). În BPOC crește și afinitatea hemoglobinei pentru O_2, deci și capacitatea de transport O_2 în sens compensator.

Heliumterapia se practică rar, numai în stările de obstrucție bronșică difuză. Fiind vorba de un gaz inert de slabă densitate (0,429 g/litru față de 1,293 g/litru cît are aerul obișnuit) pătrunde mai ușor în astfel de condiții (cu efort ventilator minim). Se folosește în amestec cu oxigen (80% He cu 20% O_2 sau 70% cu 30%).

Sistemul de administrare trebuie să fie cît mai etanș (altfel se produc scăpări din cauza marii difuzibilități a amestecului He—O_2). Pentru reglarea fluxului de He—O_2 citirea la flowmetrul de O_2 obișnuit trebuie corectată ținîndu-se cont că amestecul He—O_2 este mai difuzibil decît O_2 pur (fluxul dorit de He—O_2 se împarte la 1,8).

Bolnavii trebuie preveniți că în atmosfera de heliu cuvintele devin ininteligibile; altfel pot să intre în panică, nedorită într-o asemenea situație.

Terapia cu bioxid de carbon se folosește și ea rar.

CO_2 se aplică în cantități mici (concentrații 5%) în amestec cu O_2 (95%), în scopul excitării centrului respirator. Nu se depășesc 10 min. Masca nu se fixează pentru a putea fi ridicată imediat la nevoie. CO_2 produce creșterea tensiunii arteriale și vasodilatație musculară. Concentrații mai mari sau prelungite duc la convulsii și la pierderea cunoștinței.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia cu CO_2 este strict contraindicată la bolnavii cu centrul respirator areactiv (de regulă obstructivii).

Cu ajutorul ei se pot obține beneficii în ameliorarea circulației cerebrale, în hipoventilație, în prevenirea atelectaziei postoperatorii, în eliminarea secrețiilor prin tuse, în caz de *singultus* (procedeele populare acționează tot prin crearea unei hipercapnii).

METODE ACTIVE DE DEZOBSTRUARE BRONȘICĂ

În terapia respiratorie la bolnavii cu insuficiență respiratorie acută (prin sindrom obstructiv) se recurge frecvent la metode bronhologice sau de mică chirurgie de urgență respiratorie, pentru repermeabilizarea căilor obstruate.

Dezobstrucția este obligatorie și înainte de a aplica ventilația mecanică (vezi mai departe), eficiența acesteia (și a ventilației în general) fiind direct proporțională cu gradul de permeabilitate a căilor aeriene. Cu alte cuvinte este inutil (și eronat) să se treacă la respirație asistată cît timp căile aeriene superioare sînt obstruate de secrețiile bronșice, coaguli de sînge etc.

Sindromul de obstrucție bronșică acută se manifestă clinic prin scurtarea marcată a inspirației, retenție de aer (Air trapping), prin întîrzierea expirației și prin oprirea acesteia înainte de a ajunge la *base line*.

Dezobstruarea se realizează în cazuri simple prin bronhodilatatoare și secretolitice. În cazuri mai complicate este nevoie însă de o bronhoscopie cu aspirație bronhoscopică, de o intubație cu aspirație endobronșică sau chiar de o traheotomie.

Bronhoscopiile sînt practicate la noi de bronhologi specializați (derivați din ftiziologi sau din O.R.L.-iști). Fiecare pneumoftiziolog ar trebui să-și însușească însă tehnica bronhoscopiei (și bronhoaspirației) și să o poată practica cel puțin în cazuri de urgență. O bronhoscopie cu aspirație bronhoscopică poate să fie, în astfel de cazuri, salvatoare, după cum lipsa ei poate să ducă la pierderea bolnavului. Aspiratul bronșic recoltat steril cu această ocazie servește și pentru precizarea diagnosticului și, în consecință, a tratamentului. Bronhoscopia și aspirația bronhoscopică se pot repeta la nevoie, dar nu chiar ca o metodă de uz continuu. Ea este eficace mai ales în obstrucția prin secrețiii vîscoase, coaguli de sînge etc., a căilor aeriene proximale, mai puțin în obstrucțiile distale.

În procesele tumorale traheale sau bronșice cu țesut de granulație obstructiv se impun și excizii ale tumorii, de competența bronhologului (Mangiulea, 1980). S-au preconizat în acest scop și metode cu laser (Toty, 1980).

În hemoptizii abundente cu inundația arborelui bronșic cu iminența de asfixie, spălătura și aspirația bronhoscopică, urmate de tamponadă endobronșică, reprezintă intervenții de urgență (Mangiulea, 1980; Saw, 1976).

Metoda recent relansată a *lavajului bronhoalveolar* cu ajutorul fibro-bronhoscopului (lobar sau segmentar), folosită mai mult în scop diagnostic, poate să fie aplicată și în cadrul terapiei respiratorii, în cazuri rare de proteinoză alveolară, mucoviscidoză ș.a. (Ramirez, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile care necesită dezobstruări de durată, se preferă *intubația* care permite atît aspirația secrețiilor, cît și branșarea la nevoie a ventilației mecanice. Sonda de intubație (12—38 cm lungime și 2,5—11 mm diametru intern) prezintă și un manșon (cu balonaș de control) care se insuflă cu aer asigurînd etanșeitatea bronșică și împiedicînd reculul aerului ventilat mecanic.

Intubația se poate face prin sondă oro-endotraheală, nazotraheală sau prin orificiul traheostomiei. Intubația oro-endotraheală necesită o anestezie faringo-laringiană prealabilă. Sonda endotraheală (cu manșon) se introduce între corzile vocale fixîndu-se în trahee. Un dispozitiv special (bite block) împiedică compresiunea sau mușcarea sondei. Trebuie evitată iritarea și edemul laringelui. Medicul competent în a face o intubație este anestezistul reanimator, dar și această tehnică ar trebui să fie însușită de orice pneumoftiziolog (sau măcar de unul pe serviciu) pentru a putea face față cazurilor de urgență. Sonda de intubație se menține pînă la scoaterea bolnavului din faza acută de obstrucție și insuficiență respiratorie, uneori mai mult de 48 ore. Ea scutește numeroase cazuri de o traheotomie.

Inconvenientul trecerii orale a sondei este eliminat prin intubarea *nazotraheală* care se poate menține timp mai îndelungat (1—2 săptămîni). Sonda este ceva mai subțire și mai lungă fiind, în general, la fel de eficace ca și sonda oroendotraheală.

Intubația prin *traheostomie*, deși în aparență mai complicată, se poate dovedi pînă la urmă mai prompt eficace și mai confortabilă pentru bolnav. Ea scurtcircuitează căile oro-nazo-faringo-laringiene, reduce în acest fel spațiul mort respirator și permite aspirația directă a secrețiilor (diametrul intern al sondei fiind mai mare de 9,5 mm). Traheea poate fi etanșeizată (prin manșonul sondei), permițînd la nevoie o ventilație mecanică prelungită, eventual hiperbarică.

Tehnica traheotomiei, simplă dar nu lipsită de riscuri dacă nu este bine aplicată, constă într-o incizie a pielii, țesuturilor subcutanate și a traheei la nivelul cartilajului 2 sau 3 urmată de intubarea cu sondă adecvată (sondă de plastic, de 3—14 mm diametru extern și 4,5—10 cm lungime, cu manșon etanșeizant fixat cu canulă interioară mobilă pentru aspirația secrețiilor sau branșarea la ventilatorul mecanic).

Complicațiile posibile sînt hemoragiile locale, emfizemul subcutanat eventual mediastinal, colapsul cardiovascular. Tensiunea arterială trebuie controlată și întreținută (cu vasopresoare) constantă. Afară de cazuri excepționale, este de dorit ca traheotomia să fie făcută în sala de operații, în condiții de sterilitate și precauție ca pentru orice intervenție obișnuită.

Bolnavul intubat comportă o conduită terapeutică specială: supraveghere permanentă, calmarea psihică (bolnavul nu poate vorbi și este anxios), controlul respirației, al conexiunilor cu ventilatorul mecanic, degonflarea manșonului etanșeizant cîte 5 min la fiecare oră pentru a evita iritația epiteliului traheal, aspirația secrețiilor, curățirea canulelor (la 4 ore), schimbarea sondei (săptămînal), menținerea umidificării necesare a căilor aeriene (cu umidificatorul ultrasonic), oxigenoterapie (combinată cu umidificarea); nu se atașează în niciun caz direct canula de oxigen la sonda traheală.

În afară de complicațiile menționate ale traheotomiei, traheostomia (în special sonda de intubație) poate să determine: obstrucții datorite

Scanned with OKEN Scanner

secreţiilor, manşonului etanşeizant, sau canulei (care atinge carena şi pătrunde într-un singur plămîn sau aderă de peretele traheei); hemoragii din locul de incizie sau din trauma traheală; necroze de presiune a manşonului; emfizem subcutanat dat de presiunea pozitivă a aerului ventilat (mecanic); infecţii favorizate de scurtcircuitarea filtrului nazal, în special cu *Pseudomonas aeroginosa.* Fiecare reclamă îngrijirea adecvată. Statisticile arată la traheostomizaţi 38% decese, în cea mai mare parte datorate gravităţii bolii de bază, dar şi 38% cazuri salvate numai graţie traheotomiei.

Aspiraţia endotraheală (traheobronşică) necesită o aparatură şi manevre speciale: catetere de cauciuc sau plastic, fără asperităţi, cu diametrul 1/2 din sonda de intubaţie (pentru a nu produce presiune negativă), schimbate de fiecare dată; motor aspirativ. Manevrele se execută steril. Trebuie evitată traumatizarea mucoasei bronşice şi a cililor vibratili.

Cateterul nu se mişcă în sus şi în jos în timpul aspiraţiei, ci se roteşte pe loc. La scoatere se opreşte de mai multe ori şi se aspiră. O aspiraţie durează 10—15 s şi se repetă după 30—60 min. Secreţiile umidificate în prealabil cu ser fiziologic (cele purulente cu dornază pancreatică) se aspiră mai uşor. Aspiraţia prin sonda oroendotraheală sau nazotraheală comportă aceeaşi tehnică, cu unele dificultăţi date de distanţa mai lungă pînă în plămîni.

VENTILAŢIA MECANICĂ

Ventilaţia asistată sau mecanică în scop terapeutic, pe care ftiziopneumologii trebuie să o cunoască chiar dacă nu o practică personal, se utilizează în situaţiile de insuficienţă respiratorie (ventilatorie) acută sau cronică în puseu acut, în care mijloacele proprii de ventilaţie ale organismului, chiar sprijinite de terapia gazoasă, nu mai pot să facă faţă, temporar sau pe o durată mai lungă, nevoilor de aport de oxigen.

Principalele indicaţii în acest sens sînt:

Hipoventilaţia alveolară generată prin aport insuficient de O_2, cu o ventilaţie alveolară pe minut ineficace, cu hipercapnie, acidoză şi hipoxie. Asemenea situaţii survin în caz de afectare a centrilor respiratori prin boală, traume, medicamente; în boli neurologice cu paralizia musculaturii aparatului respirator; în deformaţii importante ale toracelui (cifoscolioze, traumatisme etc.); în fibrozele sau granulomatozele pulmonare extinse (azbestoza, berilioza ş.a.) sau în boli infecţioase cronice cu leziuni destructive extinse (inclusiv tuberculoza); în BPOC avansate.

Hipoxia distributivă sau prin tulburări de distribuţie ventilaţie/perfuzie, în care aportul de O_2 este normal, dar distribuţia intrapulmonară se face defectuos, ducînd la zone de şunt veno-arterial, la hiperventilaţie (în scop compensator), hipoxemie, hipocapnie şi alcaloză.

Asemenea situaţii se întîlnesc în pneumonii şi bronhopneumonii, edem pulmonar, bronşiolita obstructivă distală, în defecte ale surfactantului, în sindromul de „şoc pulmonar“ ş.a.

Hipoventilaţia alveolară şi hipoxia distributivă pot să survină şi împreună şi separat, în grade de gravitate diferite. În general este vorba de cazuri de urgenţă respiratorie. Oportunitatea ventilaţiei mecanice se apreciază şi după tabloul clinic, dar mai ales pe baza unor determinări

Scanned with OKEN Scanner

metabolice: *p*H arterial mai mic de 7,3; $PaCO_2$ mai mare de 70 mm Hg; PaO_2 mai mică de 40 mm Hg (experții OMS). Se are în vedere normalizarea acestor valori.

În practică se face distincție între „ventilația *asistată*", menită să suplimenteze o ventilație spontană subeficientă și „ventilația *controlată*" care înlocuiește complet ventilația spontană devenită insuficientă. Prima se adresează unor bolnavi capabili că coopereze și poate să fie și intermitentă; a doua nu mai implică o cooperare și se face continuu, sub supravegherea permanentă a terapeutului respirator.

Metodologia ventilației mecanice este astăzi destul de complexă și necesită o supraspecializare în secții aparte de terapie intensivă. Pentru clinician amintim doar că există diverse tipuri de ventilatoare (respiratoare) mecanice care, după clasificația lui Egan (1973), se grupează (cu unele completări) în:

I. Ventilatoare cu *presiune negativă* și cu timp reglat ciclic.
   A. pentru terapia controlată: plămînul de oțel (Drinker), Cuirasa Toraco-abdominală (Monaghan).
   B. pentru terapia asistată, cuirasa modificată (Emerson; Binet).

II. Ventilatoare cu *presiune pozitivă:*
   A. asistor-controlator cu timp reglat ciclic: burduf cu exhaustor cu dublu circuit (Air Shields).
   B. cu volum reglat ciclic (și presiune limitată):
      1. Controlator cu piston, cu acționare rotativă, cu circuit simplu (Emerson) sau cu dublu circuit (Engström).
      2. Asistor-controlator cu piston, cu acționare lineară, cu circuit simplu (Bourns) sau cu burduf cu compresor și dublu circuit (Bennett).
   C. Asistor-controlator pneumatic, cu presiune reglată ciclic, reglabil la flux (Bird) sau sensibil la flux, cu reglare de timp (Bennett).

Un aparat care satisface cele mai multe exigențe este ventilatorul tip Bennett PR-2, adecvat pentru ventilația mecanică asistată sau controlată (sau pentru ambele)*.

PRINCIPIILE VENTILAȚIEI MECANICE

Alegerea ventilatorului potrivit se face în funcție de situația (diagnosticul) bolnavului. La bolnavii cu plămîni normali și căi aeriene libere (cu afecțiuni neuro-musculare) se folosește oricare ventilator cu presiune negativă. În bolile pulmonare restrictive, cu complianța redusă, mai frecvent întîlnite în secțiile de pneumologie, se aleg ventilatoare cu presiune pozitivă și volum ciclic. În BPOC, cu rezistență crescută la flux și complianță redusă, sînt indicate ventilatoarele cu control al fluxului aerian.

Reglarea frecvenței și volumului ventilației curente controlate se face prin tatonare, între 15—20 respirații pe minut (verificată prin tensiunea gazelor în sînge). În individualizarea lor terapeutul se conduce după experiență, dar și după unele nomograme — de exemplu a lui

* (pentru principiul fiecăruia dintre ele vezi D. F. Egan, *Fundamentals of Respiratory Therapy*, p. 308—352).

Radford (existente la aparat) — care indică rata și volumul respirațiilor în funcție de sex, vîrstă, suprafața corporală, ventilația alveolară bazală, frecvența respirațiilor, mărimea sondei (și genul intubației). Se pot face ajustări pe parcurs. De exemplu, pentru a obține volumul (de aproximativ 400 ml) și frecvența dorită (aproximativ 16/min) se crește sau se scade presiunea în ventilator. Este de dorit ca aceasta să nu treacă de 40 cm apă. Dacă e nevoie de o modificare, se preferă creșterea volumului (de exemplu la 533 ml) și scăderea frecvenței (la 12/min), menținîndu-se presiunea la 40 cm apă (Egan, 1973). Se tatonează formula cea mai convenabilă pentru bolnav.

Dacă bolnavii au și respirație spontană, se ține seama de ea în ajustarea ventilatorului (fie dominînd-o, fie ajutînd-o). Raportul inspirație-expirație se menține la 1 : 1, mai frecvent la 1 : 1,5 sau 1 : 1,2 (cu ajustări pe parcurs).

Din timp în timp este necesară cîte o hiperinflație („suspin artificial") prevăzut automat de unele ventilatoare, necesar și în respirația spontană (normală) pentru reaerarea alveolelor atelectaziate. Hiperventilația susținută nu este indicată (duce la alcaloză).

La bolnavii cu respirație spontană forte dar ineficace, care „se luptă cu ventilatorul", este preferabil ca ventilaţia mecanică să fie sistată. Se realizează apoi o suprimare a respiraţiei spontane, trecîndu-se bolnavul pe oxigenoterapie 100% pînă la 10 min, după care se reîncearcă ventilația controlată. Se poate uza în același scop de morfină care suprimă activitatea centrului respirator (5 mg inj. i.v. repetată după 10 min pînă la doza totală maximă de 20 mg). Se folosesc și agenți blocanți ai influxului neuro-muscular, reglator al ventilației, de tipul d-tubocurarinei, 15 mg inj. i.v.; al succinilcolinei (anectină) 20 mg ș.a. Manipularea acestora trebuie făcută cu prudență (Egan, 1973).

În cursul ventilației mecanice se face și corecția hipoxiei de hipoventilație sau de distribuție prin adăugarea oxigenoterapiei (după principiile discutate anterior).

Monitorizarea. Supravegherea bolnavului intubat, cu ventilație mecanică, se realizează prin monitorizare clinică, fiziologică și mecanică.

Monitorizarea clinică intră în sarcina terapeutului clinician care are obligația să-și urmărească bolnavii chiar dacă sînt trecuți în secția de terapie intensivă. Ea constă în observația permanentă a comportării bolnavului și a anumitor semne revelatoare ale agravării situației cum sînt: anxietatea, durerea, cianoza, paloarea, mișcările paradoxe ale musculaturii respiratorii abdominale (la nivelul epigastrului), distensiunea abdominală (stînjenind respirația), neomogenitatea stetacustică a respirației (indicînd zone de obstrucție sau blocaj datorate unor defecte de intubație), schimbări bruște în starea generală, în comportarea pulsului și tensiunii arteriale etc. Creșterea pulsului și scăderea TA denotă o presiune expiratorie prea mare și impun trecerea la presiune negativă pînă la corectarea *out-put*-ului cardiac, scăzut din cauza presiunii pozitive a ventilației, care stînjenește *in-put*-ul cardiac. Prelungirea peste măsură a presiunii negative trebuie să fie evitată deoarece poate să ducă la *air trapping* și edem pulmonar.

În plămînul de oțel, din cauza presiunii negative scade și presiunea abdominală, ceea ce îngreunează și mai mult reîntoarcerea venoasă cu consecințele arătate („tank shock").

Scanned with OKEN Scanner

Monitorizarea fiziologică include determinări de laborator funcțional: dozarea gazelor din sîngele arterial sau arteriolizat (capilar), *p*H-ul sanguin, în mod repetat, la început mai frecvent (la 15′) apoi mai rar pînă la de două ori pe zi, absolut necesară corectării ventilației controlate. Pentru CO_2 se poate aplica dozarea din aerul final expirator sau metoda reinhalării (rebreathing method), cu o eroare standard de 5 mm Hg (îndeosebi în faza de restabilire). Se urmărește de asemenea echilibrul electrolitic (sodiul, clorul și potasiul), evitîndu-se retenția hidrică, hiponatriemia, reducerea hematocritului, scăderea diurezei.

Monitorizarea mecanică se referă la măsurarea unor parametri ai respirației: aerul curent și minut volumul (cu flowmeter-ul sau monitoare electrice).

Deconectarea („înțărcarea") de la ventilatorul mecanic se face îndată ce acesta nu mai este necesar și după o pregătire psihică eficace a bolnavului. Datele de control (gazele din sînge, *p*H) trebuie să fie normale. Se verifică cu grijă revenirea ventilației spontane, după care se face extubarea.

Efectele ventilației mecanice. Asupra ventilației se realizează o ameliorare a volumelor dinamice, respectiv creșterea volumului minut și a volumului curent — inclusiv prin reventilarea unor teritorii neventilate — mai puțin a volumelor statice (volumul rezidual, capacitatea funcțională reziduală). Consecutiv se produce o ameliorare a ventilației alveolare, a distribuției intrapulmonare (ventilație/perfuzie), a presiunii gazelor din sînge, a efortului respirator. Scăderea $PaCO_2$ trebuie realizată progresiv sub control gazanalitic, altfel există riscul unor complicații prin alcaloză acută inclusiv al unei hipercapnii).

Controlul ameliorării se face și prin determinarea (normalizarea) *p*H-ului și a PaO_2 și $PaCO_2$. În caz contrar (cînd nu se realizează acest efect) există o cauză specială: fie o obstrucție severă, fie o tehnică (sau aparatură) improprie (greșit aleasă).

Asupra circulației se obține în mod indirect, prin oscilații ale presiunii intratoracice, o ameliorare corespunzătoare. Creșterea presiunii expiratorii în aparat poate să ducă, cum am văzut, la scăderea *out-put*-ului cardiac, eventual la colaps circulator sau șoc care se previne în modul arătat.

Respirația intermitent hiperbarică (la presiune supraatmosferică) cu aparatură mai simplă, de ex. respiratorul automat RETIC (folosind efectul Coandă), se aplică și ca metodă terapeutică în afara ventilației mecanice, în cazuri de astm bronșic, bronșită cronică cu emfizem, bronșiectazii, status pre- și postoperator etc. Efectul ei constă in ameliorarea distribuției aerului în plămîn, prevenirea atelectaziei (post operator), prevenirea hipercapniei (în emfizem). Dacă se combină cu aerosoloterapia, favorizează penetrația maximă a medicamentului aplicat (bronhodilatatoare, secretolitice).

Rezultatele sînt însă controversate. În orice caz metoda nu trebuie folosită abuziv. Se explică în prealabil bolnavului principiul și tehnica procedurii. Se preferă poziția șezîndă și mundstuck-ul (în loc de mască). Se începe cu presiuni 10—15 cm apă; se menține o frecvență normală a respirațiilor, fără hiperventilație (care duce la alcaloză); se înlătură anxietatea bolnavului prin explicații liniștitoare; se asigură umidificarea necesară. În caz de administrare de medicamente, se recomandă o scurtă pauză la sfîrșitul inspirației (pentru retenția maximă a medicamentului).

Scanned with OKEN Scanner

După acomodarea bolnavului, se prelungește expirația pentru a întîrzia decompresiunea alveolo-bronhiolară; se ajută prin contracția musculaturii abdominale (sau centură specială). O ședință durează 20—30 min și se repetă de 3—4 ori pe zi, mai multe săptămîni, în spital sau ambulatoriu (în faza odată pe zi). Abandonarea se face treptat. Există și posibilități de autoterapie hiperbarică la domiciliu (în cazuri speciale) sub supraveghere medicală.

S-au relatat rezultate favorabile în cazuri cu VEMS sub 1 litru și CV sub 2 litri (Petty, 1973). Mulți apreciază însă metoda ca slab eficace, preconizînd restrîngerea aplicării ei la minimum (Gold, 1975). În Institutul de ftiziologie nu este agreată (Mangiulea).

O indicație specială a ventilației hiperbarice o constituie *edemul pulmonar acut*, unde, în afară de relaxarea fizică și psihică a bolnavului, de susținerea cordului (aminofilină 500—700 mg, i.v. 20 mg/min, eventual digitală, diuretice), de redresarea hipoxiei (O_2-terapie), se impune și o reducere a întoarcerii venoase. Aceasta se asigură, în prezent, mai rar prin flebotomie (abandonată) sau ligatura alternantă a membrelor (cu turnichete); mai prompt, prin respirația hiperbarică (40 cm apă) care blochează întoarcerea sîngelui venos în vasele intratoracice. Concomitent se face O_2-terapie și aerosoli antispumanți cu alcool etilic 20—50%. În caz de șoc respirația hiperbarică este totuși riscantă și trebuie aplicată cu prudență sau evitată (Cornia, 1976).

În ultima vreme s-a încercat în insuficiența respiratorie acută și „oxigenarea extracorporală" cu aparatura specială, care, deși reușește să supleeze insuficiența existentă, nu poate să împiedice fibroza progresivă concomitentă din astfel de cazuri (care stă la baza unor asemenea sindroame de deprimare acută respiratorie) (Jardin, 1978). Evident metoda nu este de aplicare curentă.

BIBLIOGRAFIE

1. Barach A. L., *Hypercapnia in Chronic Obstructive Lung Disease An Adaptive Response to Low-Flow Oxygen Therapy*, Chest, 66, 2, 112, 1974.
2. Binet L., Bour H., Bochet M., Sehaison G., Melhen R., *La respiration assistée par cuirasse thoraco-abdominale, son utilisation en particulier dans le traitement et la rééduction des insufficiences respiratoires chroniques*, Presse med., 41, 1 737—1 740, 1961.
3. Block A. J., *Low Flow Oxygen Therapy; Treatment of the Ambulant Outpatient*, Amer. Rev. resp. Dis., 110, 6 part. 2, 71—83, 1974.
4. Clark J. M., *The Toxicity of Oxygen*, Amer. Rev. resp. Dis., 110, 6, part. 2, 40—45, 1974.
5. Cornia G., Gramiccioni E., Mannino F., Alma M. G., *Terapia dell' insufficienza respiratoria*, Lotta c. la tbc Mal. polm. soc., 46, 4, 498—506, 1976.
6. Egan D. T., *Fundamentals of Respiratory*, Therapy, 2-nd Edit. C. V. Mosby Comp. S. Louis 1973.

Scanned with OKEN Scanner

7. Gluskowski J. J., Jedrzejewska — Makowska, Hawrylkiewiez I., Vertun B., Zielinski J., *Effects of prolonged oxygen therapy on pulmonary hypertension and blood viseosity in patients with advanced cor pulmonale.* General Meet. of soc. Eur. Physiol. Clin. Resp. Sheffield, sept. 2—6 1980, Bull. europ. Physiopath., resp. 1980, 16, 5, 259 p.
8. Gold M. I., *The Present Status of IPPB Therapy,* Chest, 67, 4, 469—471, 1975.
9. Grandiello, Arch. Monaldi, 30, 4, 257—265, 1975.
10. Jardin F., Lemoire F., *Assitance cardio-respiratoire par oxygénateurs a membranes extra-corporels: Etat actuel de l'utilisation clinique,* Rev. franç. Mal. Resp., 6, 6, 449—460, 1978.
11. Lertzman M. M., Chernaiack R. M., *Rehabilitation of Patients with chronic obstructive Pulmonary Disease,* Amer. Rev. resp. Dis., 114, 6, 1 145—1 165, 1976.
12. Mithoefer J. C., *Indications for Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* Amer. Rev. resp. Dis., 110, 6, part. 2, 35—39, 1974.
13. Mithoefer J. C., Holford F. D., Keighley F. H., *The Effect of Oxygen Administration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* Chest, 66, 2, 122—132, 1974.
14. Paramelle B., Parent B., Wolf B., Dimitriou R., *L'oxygénothérapie au long cours chez les insuffisants respiratoires chroniques,* Rev. franç. Mal. Resp., 6, 6, 611—620, 1978.
15. Petty Th. L, Hudson L. D., Neff T. A., *Methods of Ambulatory care,* Sympos. chr. resp. Dis. the Med. Clin. of North America, 57, 3, 761—762, 1973.
16. Petty Th. L., Brink G. A., Miller N. W., Corsello P. R., *Objective Funtional Improvement in Chronic Airway Obstruction,* Chest, 57, 3, 216—223, 1970.
17. Pratt Ph. C., *Pathology of Pulmonary Oxygen Toxicity,* Amer. Rev. resp. Dis. 110, 6, part. 2, 51—57, 1974.
18. Ramirez R. J., Kieffer R. F., Ball W. C., *Bronchopulmonary lavage in man,* Ann. Int. Med., 63, 819—827, 1965.
19. Sackner M. A., *A History of Oxygen Usage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* Amer. Rev. resp. Dis., 110, 6 part. 2, 25—34, 1974.
20. Sackner M. A., Hirsch J., Epstein S., Rywhir A. M., *Effect of Oxygen in Graded Concentrations on Tracheal Mucous Velocity,* Amer. Rev. resp. Dis., 111, 6, 909, 1975.
21. Toty L., Personne C., Coclchen A., Leroy M., Voure H. G., *Indications et résultats de l'emploi d'un Laser VAG en bronchologie,* Rev. franç. Mal. Resp., 8, 3, 201—210, 1980.
22. Saw E. C., Gottlieb L. S., Yokoyama T., Lee B. C., *Flexible Fiberoptic Bronchoscopy and Endobronchial Tamponade in the Management of Massive Hemoptysis,* Chest, 70, 5, 589—591, 1976.

DRENAJUL POSTURAL. KINEZITERAPIA. TERAPIA OCUPAȚIONALĂ

Terapia respiratorie discutată în capitolele precedente se completează — mai ales sub aspectul ei recuperativ — printr-o serie de metode fizioterapice de veche utilizare, reactualizate și modernizate în ultima

Scanned with OKEN Scanner

perioadă, dar încă departe de a fi valorificate la justa lor măsură în teren. Ne referim în primul rînd la drenajul postural şi la kineziterapie, dar — pe un alt plan — şi la terapia ocupaţională, psihoterapia etc.

DRENAJUL POSTURAL

În cazuri de diverse bronhopneumopatii cu secreţii bronşice abundente, în afară de terapia cu secretolitice, sau concomitent cu ea, trebuie valorificată şi metoda clasică a drenajului postural, pe care unii o includ în fizioterapia ventilatorie. Într-adevăr, această metodă simplă şi care nu comportă nici o cheltuială în plus, este capabilă să ducă, în situaţii dificile, la dezobstruarea bronhiilor şi, în consecinţă, la ameliorarea dinamicii bronşice şi a ventilaţiei în ansamblu.

Indicaţii de drenaj postural se întîlnesc în bronşita cronică obstructivă hipersecretorie, în bronşiectazii, abces pulmonar, mucoviscidoză, pneumonii necrotice sau pneumonii în rezoluţie, şi în alte supuraţii pulmonare. Stagnarea secreţiilor în astfel de cazuri se produce de regulă în bronhiile lobilor inferiori, de aceea drenajul postural trebuie făcut în poziţii care să permită scurgerea lor la exterior. Pot să fie interesaţi însă şi alţi lobi sau segmente. În general poziţia potrivită este aceea în care bronhia blocată cu secreţii cade perpendicular pe planul patului.

Există tehnici diferite pentru drenajul diverselor zone pulmonare în poziţii mai mult sau mai puţin confortabile pentru bolnav, dar eficace pentru drenajul urmărit. Pentru drenajul segmentelor laterale se aşază bolnavul în decubit contralateral, la orizontală (lobul superior) sau în poziţie declivă (piramida bazală lobul inferior). Pentru drenajul segmentelor anterioare — în decubit dorsal (lobul superior), laterodorsal stîng şi decliv supin (lobul mediu), laterodorsal dr. şi decliv (lingula). Pentru segmentele apical (Fowler) şi posterior ale lobului inferior — în decubit ventral, la orizontal sau decliv. Pentru segmentele apical şi dorsal superior — în poziţie şezîndă, cu toracele înclinat înainte şi rotat cu partea sănătoasă în jos (Maccagno, 1978).

Unii recomandă tehnica cu trunchiul înclinat la 45° sau cu tot corpul înclinat la 15° în poziţie supină (Trendelenburg), pronă sau laterală (pe masă sau paturi speciale) (fig. 13.5, 13.6). Acomodarea la aceste poziţii trebuie făcută treptat.

Pentru cazurile cu drenaj mai dificil Maccagno a imaginat un „pat frenokinezic“ special construit care permite oscilaţii de poziţie: în inspiraţie-poziţie semisupină, în expiraţie-poziţie declivă, ceea ce ar duce la o mai bună mobilizare a secreţiilor bronşice (Maccagno, 1978).

Concomitent bolnavul trebuie învăţat să nu tuşească (creşte presiunea intracraniană), ci doar să expulzeze aerul mai rapid şi sacadat („en mitrallière“) din plămîni. Manevra se completează şi cu percuţia toracelui (cu degetele strînse) în expiraţie, pe zona interesată, în mod repetat de 3—4 ori pe zi. Aceasta se poate înlocui sau alterna cu vibraţia mîinilor postate pe torace sau cu vibratorul electric. Cu ajutorul acestor proceduri (şi al gravităţii) se realizează mobilizarea secreţiilor aderente care ulterior sînt eliminate prin tusă.

Concomitent trebuie făcută şi o „educaţie a tusei“, cu ajutorul terapeutului, care, după o inspiraţie maximă a bolnavului, comprimă în

Scanned with OKEN Scanner

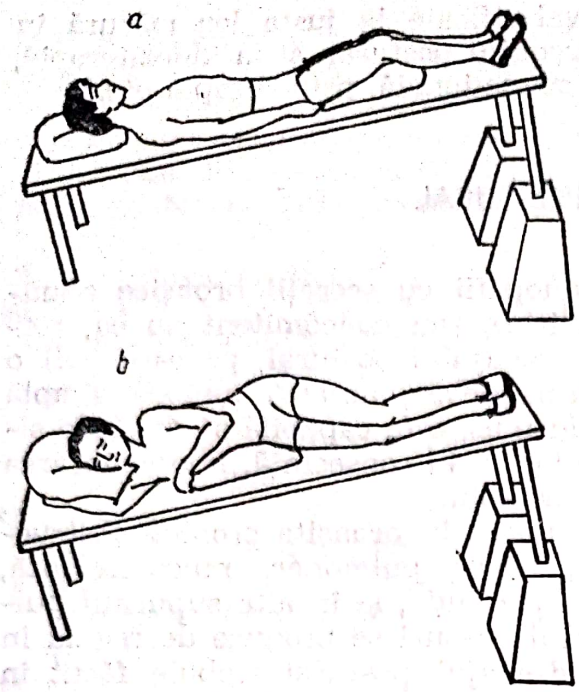


Fig. 13.5. Drenaj postural: a) pentru segmentele bazale anterioare; b) pentru segmentele bazale laterale (după Egan, 1973).

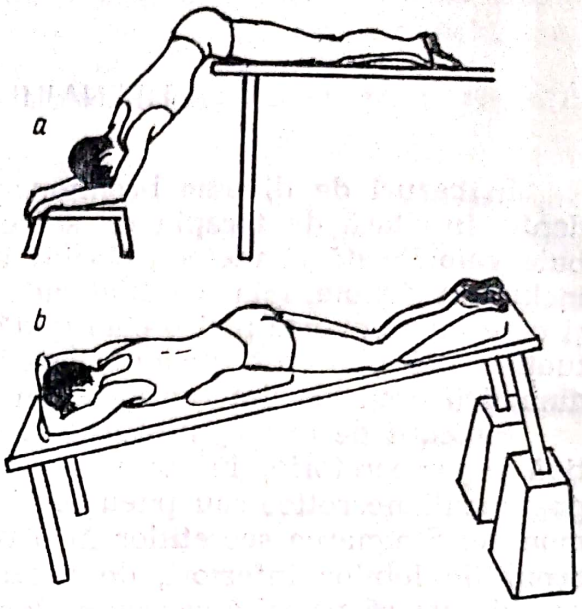


Fig. 13.6. Drenaj postural pentru segmentele bazale posterioare: a) este poziția preferabilă; b) este poziția rezervată acelora care nu au indicație pentru precedenta (după Egan, 1973).

mod adecvat, cu amîndouă mîinile, toracele inferior al acestuia și dirijează secusele de tuse și expectorația.

Drenajul postural este o metodă naturală de ușurare a clearance-ului bronșic, la îndemînă oriunde și care nu trebuie subestimată. Eficiența sa, împreună cu aceea a manevrelor de facilitare a expectorației, au fost probate în ultima perioadă prin studii controlate ale clearance-ului bronșic, inclusiv prin tehnica radioizotopică (Jones, 1974). S-au notat și scăderi ale vîscozității secrețiilor bronșice de la 177 poise înainte de aplicarea acestor manevre, la 150 poise după aplicarea lor (Pham, 1973).

Metodele s-au dovedit eficace și la copii: în mucoviscidoză, în atelectazia, edemele și pneumoniile postoperatorii, în sindromul de depresiune respiratorie ș.a. (Mellins, 1974).

Drenajul postural și procedurile anexă se pot asocia cu bronhodilatatoare și secretolitice și se asociază, în cazurile indicate, și cu kineziterapia.

KINEZITERAPIA

Kineziterapia, în recuperarea bolnavilor pulmonari operați sau nu, a fost preconizată din 1935 de școala de la Brompton Hospital din Londra și dezvoltată ulterior în diverse centre, în mod special la Institutul Forlanini din Roma. De această metodă au beneficiat treptat un număr tot mai mare de bolnavi cu diverse pneumopatii generatoare de îngrădiri funcționale respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Obiectivele kineziterapiei (sau fizioterapiei) ventilatorii constau în: creşterea eficienţei mecanicii ventilatorii (inclusiv ameliorarea distribuţiei ventilaţie/perfuzie), prin potenţarea musculaturii şi a dinamicii respiratorii; reducerea rezistenţei la flux a căilor aeriene în sindroamele obstructive; facilitarea repermeabilizării bronşice şi a drenajului bronşic; prevenirea unor diminuări funcţionale respiratorii în unele afecţiuni pulmonare sau pleurale; corectarea şi reglarea mecanismelor compensatorii ale funcţiei respiratorii; menţinerea unor rezultate favorabile, obţinute prin tratament medical sau chirurgical în diverse pneumopatii şi reantrenarea bolnavilor la efortul fizic (exercise reconditioning).

Înaintea oricărei kineziterapii este necesar să se precizeze diagnosticul şi mecanismele fiziopatogenetice ale deficienţei respiratorii existente, pentru a adapta metodele kineziterapice atît la specificul acestor mecanisme (inclusiv la localizarea lor), cît şi la obiectivele urmărite („kineziterapie ţintită"). De exemplu, creşterea ventilaţiei prin exerciţiu fizic în zone neperfuzate ale plămînului nu este indicată sau, în orice caz, este inutilă.

Indicaţiile clinice ale kineziterapiei în cadrul programului de terapie respiratorie (curativă şi recuperativă) sînt clasificate de Di Maria în indicaţii *absolute* (asimetrii toracopulmonare, simfize pleurale, hipokinezii diafragmatice); indicaţii *relative* (sindrom obstructiv, emfizem hipoxemic cu normocapnie sau uşoară hipercapnie, sindroame restrictive etc.); indicaţii *de prudenţă* (alterări extinse ale parenchimului) şi indicaţii *„discreţionale"* (insuficienţă respiratorie gravă). Indicaţii *profilactice* vin în consideraţie în pregătirea pentru anumite intervenţii chirurgicale (rezecţii), după leziuni musculo-costo-vertebrale toracice, după pleurezii, colapsoterapie, pleurectomie, după rezecţii pulmonare.

Sînt contraindicate de la kineziterapie cazurile cu tulburări de difuziune generalizate, care nu pot să fie influenţate de creşterea ventilaţiei, ca şi bolnavii cu afecţiuni cardiocirculatorii decompensate sau decompensabile. În general, kineziterapia se sistează sau se readaptează în toate cazurile în care, în loc să ducă la ameliorări funcţionale şi ale stării generale, duce, dimpotrivă, la oboseală şi la agravări ale parametrilor funcţionali.

Există *diverse formule* de kineziterapie adaptate, după scheme individualizate, fiecărui caz în parte. Ele sînt practicate astăzi în servicii specializate în acest scop (necesare în orice spital de pneumologie). Neputîndu-le trata aici pe larg, subliniem doar cîteva principii şi aspecte tehnice cu caracter general, insuficient înţelese în teren.

Este important de pildă să se stabilească în fiecare caz în parte profilul respirator şi defecţiunile existente, prin examinări complexe funcţionale inclusiv testele de reactivitate bronşică (examinări care se repetă ulterior). Bolnavul trebuie pus într-o bună „condiţionare psihologică" explicîndu-i-se ce va trebui să facă şi ce importanţă are fiecare mişcare, şi realizîndu-se în prealabil o relaxare şi un control al tensiunii musculare. Trebuie adus de asemenea în situaţia de a avea ceea ce Maccagno (1978) numeşte „conştiinţă respiratorie", adică conştiinţa şi controlul actului respiraţiei, care de obicei se face automat, şi efectuarea lui corectă (sau cu corecturile necesare). Mai exact el trebuie să cîştige un nou ritm ventilator stabil sau „un nou automatism" respirator superior celui precedent, adică mai bine adaptat la nevoile de oxigenare, mai ales în condiţii de efort.

Scanned with OKEN Scanner

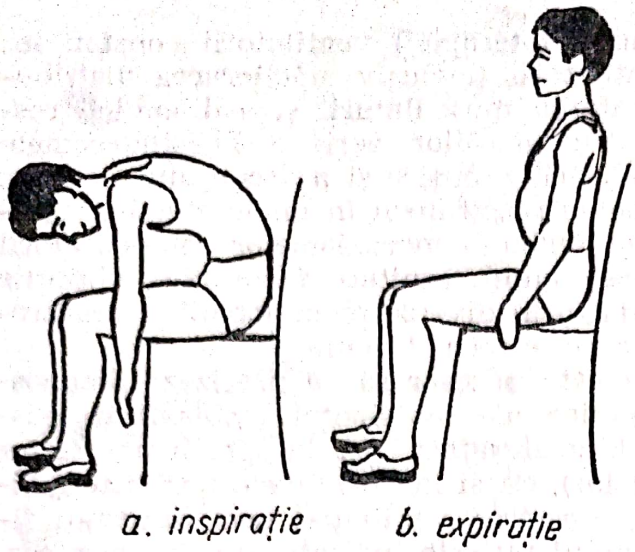


Fig. 13.7. Respirație abdominală cu expirație forțată, în poziție șezînd (după Egan, 1973).

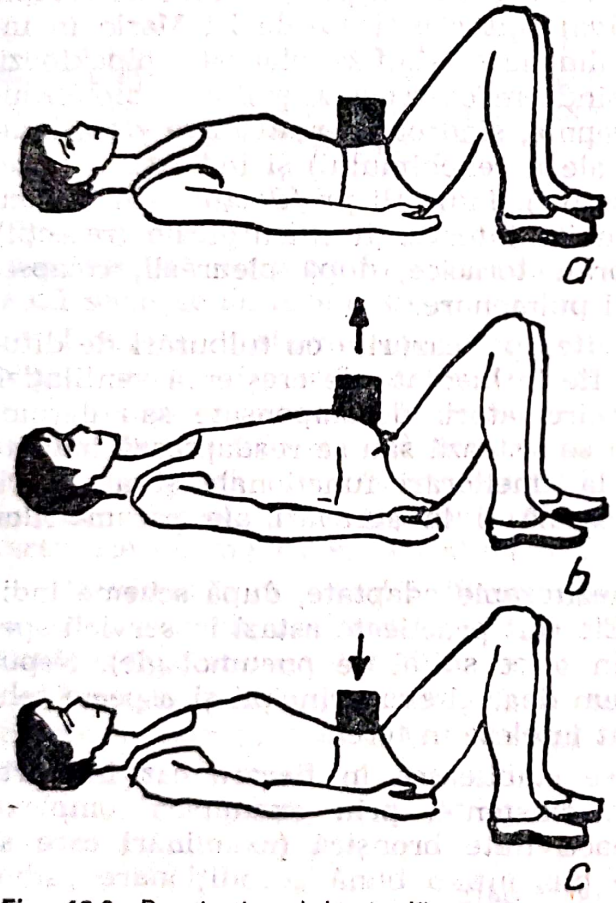


Fig. 13.8. Respirație abdominală cu expirație forțată, cu sacul de nisip (după Egan, 1973).

Există *tehnici speciale* pentru corectarea defecțiunilor cu topografie variată (baze, vîrfuri etc.). De asemenea, exerciții respiratorii în poziții speciale pentru mobilizarea peretelui costal superior (poziție „statică" cu mîinile pe talie), pentru mobilizarea unui hemitorace întreg (în decubitus lateral pe hemitoracele opus), pentru arcurile costale posterioare (în decubit ventral cu perne sub abdomen), pentru întărirea respirației bazale (decubit dorsal cu gambele întinse) sau a celei diafragmatice (decubit dorsal cu pernă sub genunchi), sau a celei globale, cu depărtarea concomitentă a brațelor de trunchi. Se exercită presiuni contrare unor mișcări, pentru a le întări (exemplu presiunea inspiratorie a coastelor sau sacul abdominal), ori în sensul lor, pentru a le crește eficiența (ex. presiune costală expiratorie), sau pentru a imobiliza toracele (în tuse) etc.

Un rol important îl are dezvoltarea *respirației abdominale* (diafragmatice) care este mai economicoasă decît cea toracică. Ea se cultivă și se menține prin exerciții speciale, trebuind să ducă la o veritabilă reantrenare pe un tip nou de respirație, diafragmatică. După lămurirea bolnavului, se recomandă expirații forțate prelungite cu ajutorul „presei abdominale" puse în mișcare în mod conștient și controlat (cu palma proprie): *breath-in, abdomen-out* și *breath-out abdomen-in,* adică în inspirație umflarea abdomenului (cu coborîrea diafragmului), în expirație retragerea abdomenului (cu urcarea diafragmului); se fac cu perseverență exerciții de 5—10′ în fiecare oră. Decubitul dorsal favorizează reeducarea porțiunii posterioare a diafragmului; decubitul ventral — pe a celei anterioare; decubitul lateral — pe a hemidiafragmului contralateral. Poziția declivă (Trendelenburg) este indicată în special pentru emfi-

Scanned with OKEN Scanner

zematoşi (Barach, 1954). Se poate alterna cu poziţia şezîndă (fig. 13.7), cu flectarea trunchiului în expiraţie şi redresarea lui în inspiraţie.

Exerciţiul de respiraţie abdominală se continuă cu inspiraţii forţate, cu un sac de nisip pe abdomen („respiraţie contrastată"). Bolnavul trebuie să inspire cu abdomenul învingînd şi ridicînd greutatea (sacul de nisip). Se începe cu cîteva minute şi cu greutăţi mai mici şi se ajunge pînă la 30 min cu greutate de 2—2,5 kg (fig. 13.8).

O bună reeducare a diafragmului trebuie să ducă la creşterea „indicelui frenokinezic" (distanţei între nivelul maxim inspirator şi expirator al diafragmului) (Maccagno, 1978). În consecinţă, se înregistrează o reducere a raportului dintre spaţiul mort şi volumul curent, soldată cu creşteri ale saturaţiei oxihemoglobinice (Sackner, 1974).

Se pot adăuga exerciţii de respiraţie care printr-o expiraţie lentă, cu buzele strînse, cresc presiunea intrapulmonară prevenind atelectaziile şi măresc volumul curent ameliorînd hematoza. Mulţi bolnavi recurg intuitiv la acest procedeu.

Se poate trece în continuare la exerciţii de expiraţie forţată în timpul mersului cu scopul de a coordona respiraţia abdominală cu mişcarea. Corpul se flectează uşor înainte. Se execută doi paşi în cursul inspiraţiei şi 3 paşi în cursul expiraţiei (extrapolabil şi la alte activităţi fizice, de exemplu, urcarea a trei trepte în expiraţie, cu repaus în inspiraţie).

În fine se fac mişcări de mobilizare a coastelor inferioare la început cu ajutorul terapeutului, care comprimă coastele la sfîrşitul expiraţiei şi le dă drumul lent în inspiraţie, apoi singur, cu atenţia concentrată pe respiraţia din zona taliei, eventual cu autocompresiune costală. Se poate uza şi de gimnastica la spalier sau de alte metode ajutătoare. Rezultatele se măsoară prin „cirtografia toracică" propusă de Maccagno (1978).

Pentru a creşte „respiraţia selectivă" a unor zone de plămîn insuficient aerate se dă o poziţie care favorizează acest lucru, blocîndu-se relativ zonele bine aerate. Fizioterapeutul controlează şi dirijează continuu poziţiile şi mişcările adecvate.

O grijă deosebită, asupra căreia au atras atenţia Orlandi şi col., trebuie acordată *relaxării* bolnavului *după* exerciţiile de kineziterapie. Relaxarea se poate face în diverse poziţii (fig. 13.9) şi ea trebuie să reali-

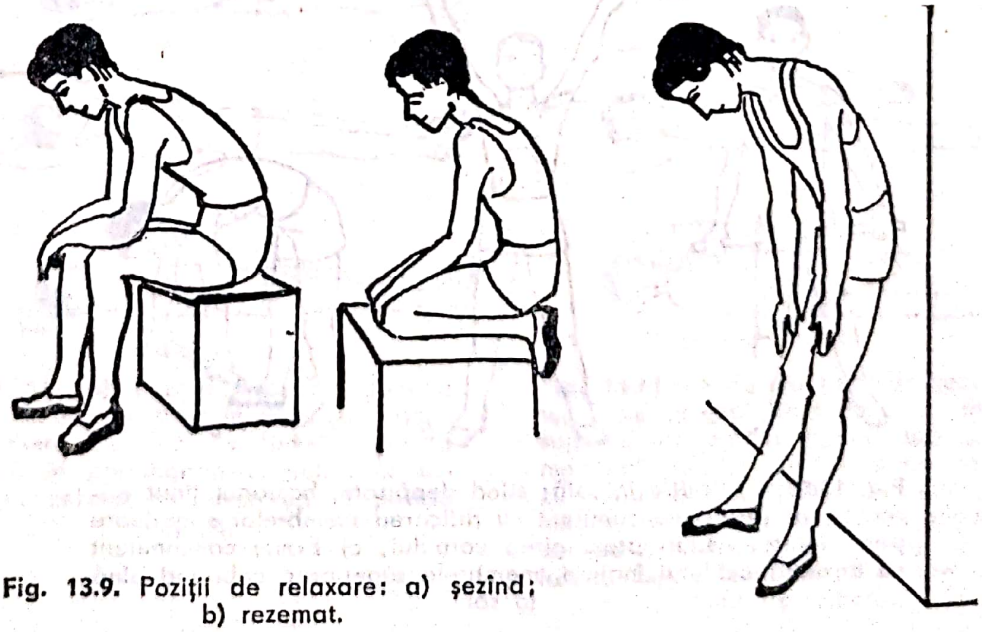


Fig. 13.9. Poziţii de relaxare: a) şezînd; b) rezemat.

Scanned with OKEN Scanner

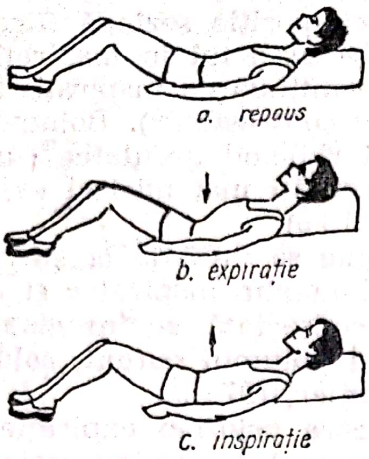


Fig. 13.10. a) *Poziție inițială:* decubit dorsal, membrele inferioare în flexie cu tălpile sprijinite și membrele superioare întinse pe lîngă corp; b) *Inspir:* concomitent cu dilatarea voluntară a abdomenului; c) *Expir:* concomitent cu comprimarea voluntară a abdomenului.

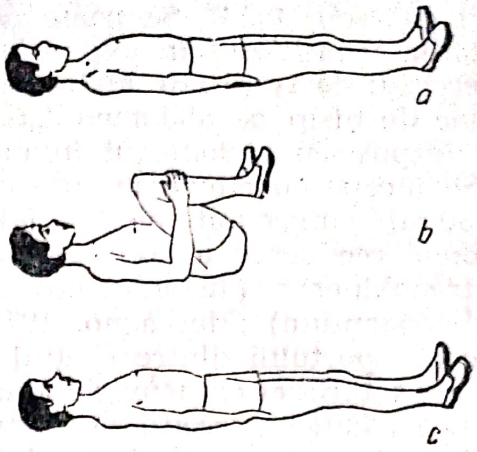


Fig. 13.11. a) *Poziție inițială:* decubit dorsal; b) *Expir:* concomitent cu flexia coapselor pe abdomen și a gambelor pe coapse; membrele superioare presează genunchii pe abdomen; c) *Inspir:* concomitent cu revenirea în poziția inițială.

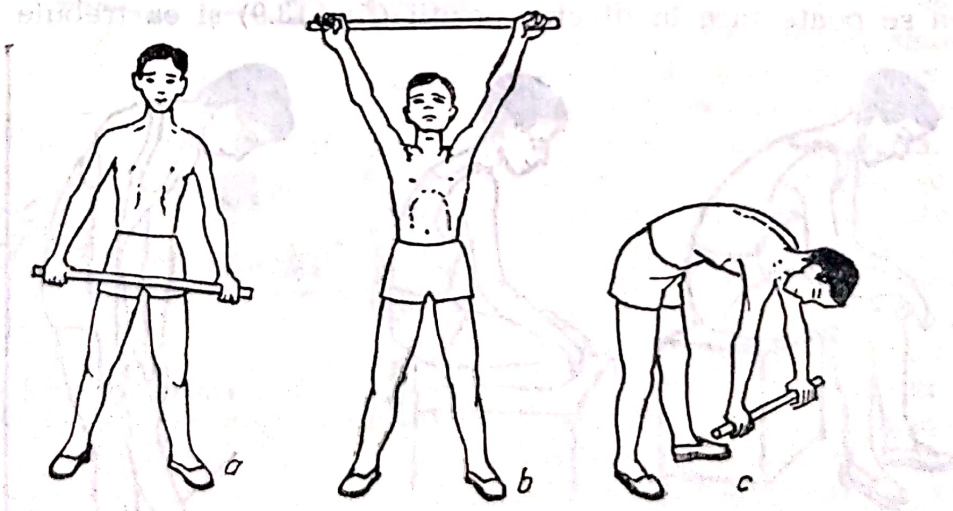


Fig. 13.12. a) *Poziție inițială:* stînd depărtate, bastonul ținut orizontal; b) *Inspir:* concomitent cu ridicarea membrelor superioare prin înainte–sus, în prelungirea corpului; c) *Expir:* concomitent cu flexia trunchiului înainte, membrele superioare coborînd pînă la sol.

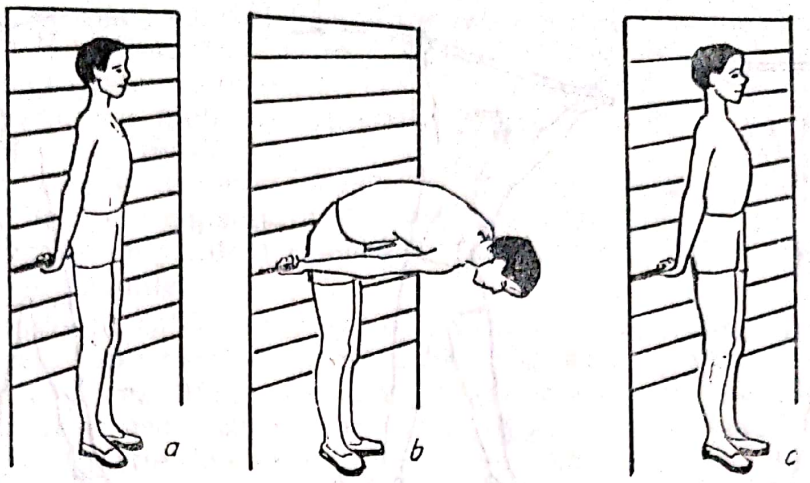


Fig. 13.13. a) *Poziție inițială:* stînd cu spatele lipit de spalier și mîinile apucă șipca respectivă a spalierului; b) *Expir:* concomitent cu flexia trunchiului înainte; c) *Inspir:* concomitent cu revenirea la poziția inițială.

zeze detenta musculaturii antrenate în exerciții, corectarea atitudinilor vicioase, diminuarea consumului de energie. Trebuie destinsă în special musculatura ventro-laterală și corectată atitudinea inspiratorie forțată a musculaturii centurii scapulare. Relaxarea musculară se însoțește și de o relaxare psihică (Orlandi, 1976).

Ca exemple de kineziterapie respiratorie redăm în figurile 13.10—13.18 cîteva exerciții practicate în Serviciul de kineziterapie al Institutului de Ftiziologie (C. Stupcanu, D. Dinea, Jarnea) privind întărirea respirației abdominale (diafragmatice) și gimnastica respiratorie în general.

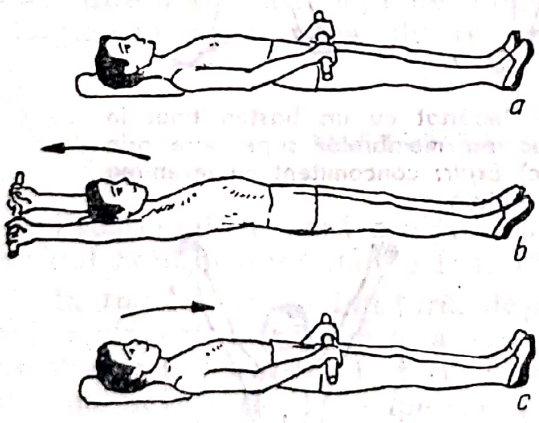


Fig. 13.14. a) *Poziție inițială:* decubit dorsal, un baston ținut în mîini; b) *Inspir:* concomitent cu ducerea brațelor pe la verticală în prelungirea corpului; c) *Expir:* concomitent cu revenirea la poziția inițială.

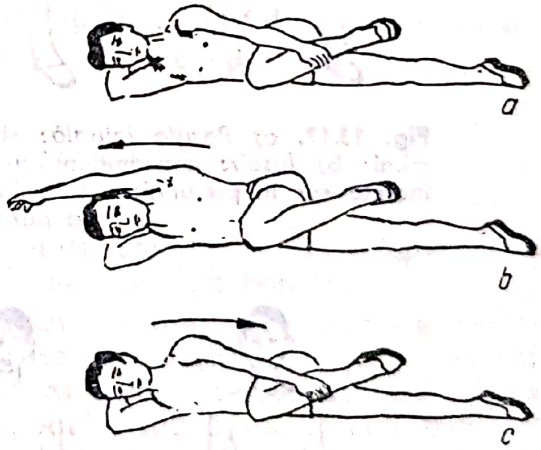


Fig. 13.15. a) *Poziție inițială:* decubit lateral pe partea sănătoasă, cu membrul superior de sprijin (îndoit sub cap) și membrul inferior de deasupra în flexie cu genunchiul sprijinit; b) *Inspir:* concomitent cu ducerea membrului superior liber pe la verticală în prelungirea corpului; c) *Expir:* concomitent cu revenirea la poziția inițială.

Scanned with OKEN Scanner

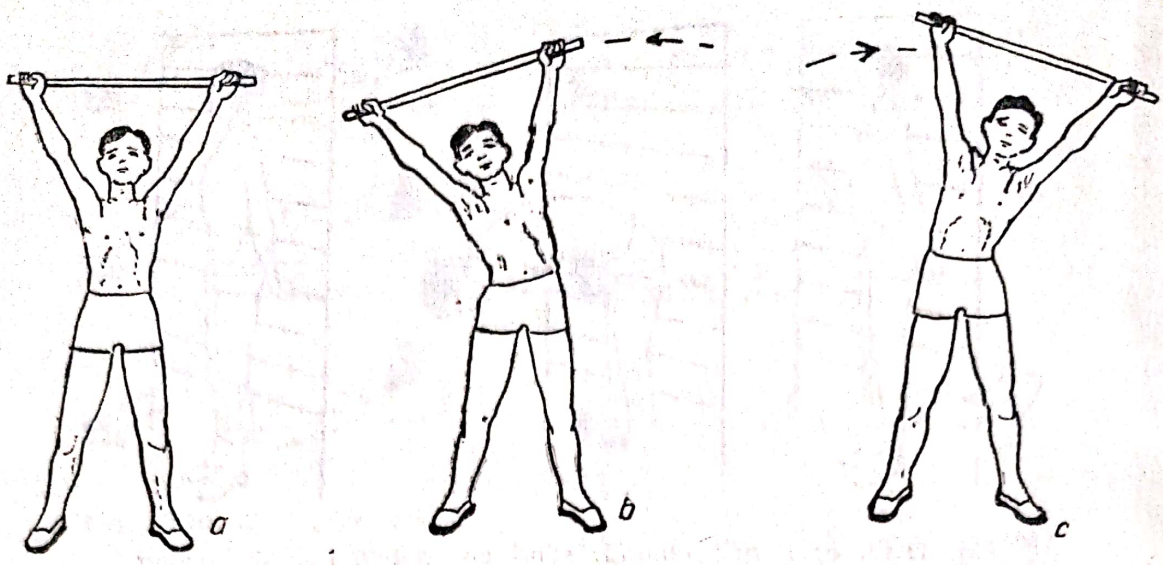


Fig. 13.16. a) *Poziție inițială:* stînd depărtat, membrele superioare în prelungirea corpului și mîinile țin orizontal un baston; b) *Inspir:* concomitent cu îndoirea laterală a trunchiului spre partea sănătoasă; c) *Expir:* concomitent cu îndoirea laterală a trunchiului spre partea bolnavă.

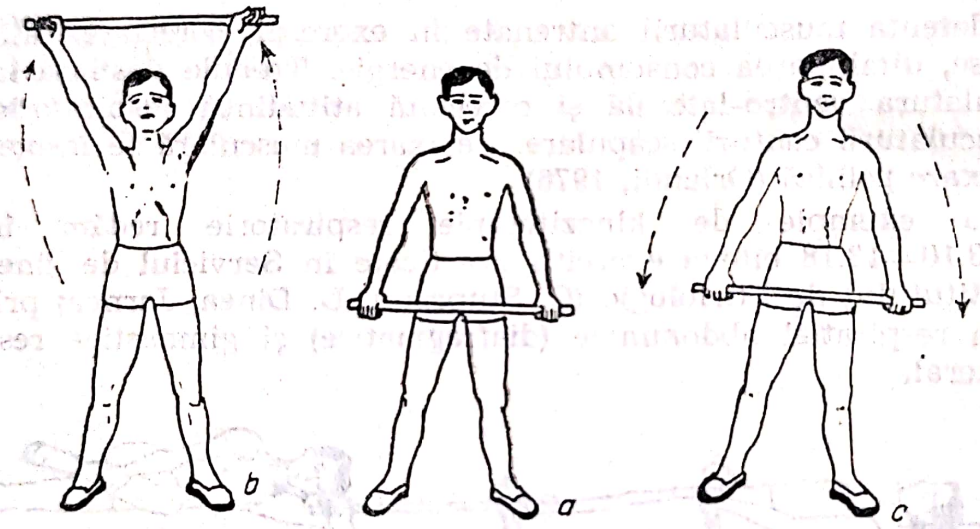


Fig. 13.17. a) *Poziție inițială:* stînd depărtat cu un baston ținut în mîini; b) *Inspir:* concomitent cu ducerea membrelor superioare prin înainte–sus în prelungirea corpului; c) *Expir:* concomitent cu revenirea la poziția inițială.

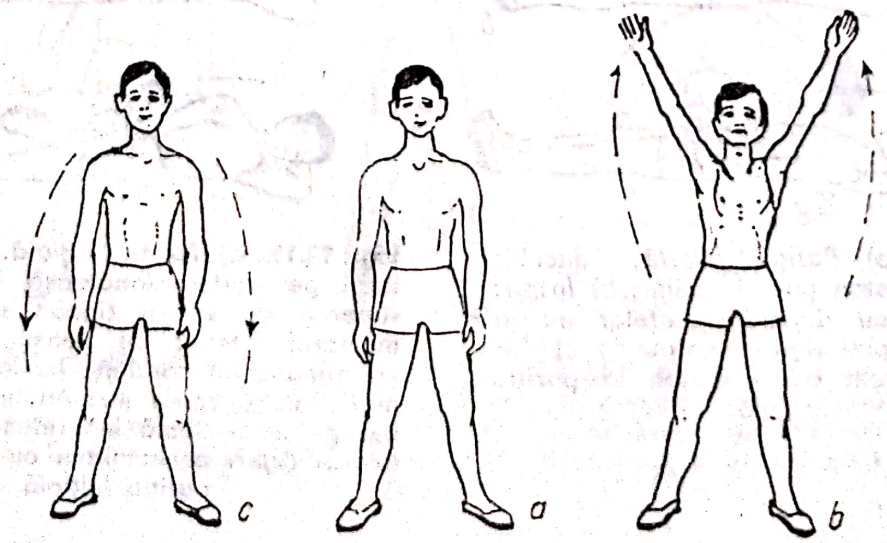


Fig. 13.18. a) *Poziție inițială:* stînd depărtat; b) *Inspir:* concomitent cu ducerea membrelor superioare prin lateral–sus în prelungirea corpului; c) *Expir:* concomitent cu revenirea la poziția inițială.

Scanned with OKEN Scanner

După educarea respirației se trece la exerciții gradate de acomodare la diverse forme de mișcare-efort, cum sînt pedalarea la ergobicicleta cu rezistențe reglabile, mersul pe cilindru (treadmill) sau mersul pe plat, pe pistă rulantă cu înclinare progresiv crescută, urcatul pe scări, exerciții libere, tenis de masă etc.

Se pot adapta scheme variate respectîndu-se principiul efortului treptat și în limitele capacității de adaptare a bolnavului. Se controlează parametrii cardio-respiratori înainte și după efortul dorit (vezi Duțu, Investigațiile funcționale).

La bolnavii cu BPOC se poate da în cursul exercițiului un supliment de O_2 (oxygen supported exercice) care facilitează adaptarea la efort în aer atmosferic (Paez, 1967). Se controlează menținerea respirației abdominale. Efortul se gradează în curs de 2—3 săptămîni, reducîndu-se concomitent O_2 în funcție de comportarea clinico-funcțională.

Programul de kineziterapie trebuie îndeplinit cu perseverență în serviciile speciale amintite sau la domiciliu, sub supravegherea medicală. El trebuie considerat ca un *act medical,* care necesită, pe lîngă ajutorul competent al tehnicianului, o concepție și o urmărire autorizată din partea medicului pneumolog. Se recomandă un tratament supravegheat individual de minimum o lună, în ședințe de 1 oră pe zi, după care se poate trece la exerciții pe grupe (1—2 luni) și la gimnastică respiratorie la domiciliu. Antrenamentul trebuie continuat uneori timp îndelungat pentru obținerea unor efecte integrale sau parțiale.

Deși evaluările funcționale după criterii precise pe loturi comparative suficient urmărite sînt relativ rare, din ele ca și din experiența clinică rezultă că prin kineziterapie se realizează în mare parte obiectivele amintite la început, obținîndu-se ameliorări ale diverșilor parametri funcționali între 10 și 30%. Importantă este îndeosebi creșterea capacității de adaptare la efort, cu scăderea (cu 10%) a consumului sau costului de O_2 al respirației, o mai bună utilizare periferică a O_2, reduceri ale presiunii medii a arterei pulmonare, ameliorarea PaO_2 (Levi Valensi, 1978). Rezultatele diferă atît în funcție de programul aplicat, cît și de boala de bază și situația concretă a bolnavului respectiv.

KINEZITERAPIA ÎN DIVERSE AFECȚIUNI

Programul de bază schițat mai înainte trebuie să fie adaptat după profilul bolii și după datele individuale ale fiecărui bolnav.

În *tuberculoza pulmonară,* deși astăzi cea mai mare parte a cazurilor se vindecă prin resorbția sau fibrozarea leziunilor înainte de compromiterea funcției respiratorii, rămîn încă o parte importantă de bolnavi care au nevoie de o recuperare funcțională, îndeosebi cei cu pleurezii și simfize pleurale bazale, cu fibroze restante mai extinse, cu diverse sindroame posttuberculoase sau după unele intervenții chirurgicale.

În aceste cazuri kineziterapia trebuie începută cît mai precoce în cursul internării, îndată ce starea generală o permite, și continuată ambulatoriu sub control funcțional periodic, timp mai îndelungat (peste 12 luni). De exerciții, dozate progresiv, de cultură fizică terapeutică, vizînd ameliorarea condiției fizice în general, pot să beneficieze și alte cazuri, practic toți bolnavii în curs de restabilire prin chimioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile cu *pleurezii* exsudative (sau chiar cu pleurite uscate), pentru a preveni constituirea de simfize și retracții costale, este indicat ca încă dela început bolnavul să schimbe succesiv pozițiile în decubit lateral pe partea sănătoasă, decubit semiventral, semi-dorsal etc., în așa mod ca lichidul să nu stagneze în sinusul costodiafragmatic posterior. În faza de resorbție a exsudatului și ulterior, kineziterapia trebuie să tindă la „reeducarea" sau refacerea progresivă a mișcărilor hemidiafragmului omolateral și a respirației costale inferioare, prin exerciții de respirație abdominală întîi în decubit controlateral, apoi în picioare și în mers, mișcări respiratorii cu înclinarea laterală inspiratorie a corpului și brațului omolateral spre partea sănătoasă, cu blocarea manuală a hemitoracelui integru și destinderea maximală a hemitoracelui afectat ș.a.

Pe cazuistica de pleuretici la care s-a aplicat kineziterapia în Institutul de Ftiziologie s-au notat normalizări ale disfuncției respiratorii în 2/3 din cazuri, cu sechele radiologice doar în 10% (Stupcanu, 1979). Și rezultatele tardive au fost foarte bune în 84% din cazuri (Stupcanu, 1970).

La bolnavii cu *fibroze cicatriciale* mai extinse, trebuie realizată o ventilație optimă a zonelor de parenchim nealterat, prin exerciții „țintite" în acest sens.

În *sindroamele posttuberculoase* bronșitice conduita este ca și în bronșitele cronice, cu sau fără componentă obstructivă (BPOC), netuberculoase, de care va fi vorba mai departe.

În *astmul bronșic,* în cursul acceselor, trebuie obținută o relaxare a bolnavului și o întărire a mușchiului transvers abdominal pentru ușurarea expirației (în cadrul respirației diafragmatice). Mișcările necesare în acest scop, în special de prelungire a expirației, se deprind în intervalul dintre crize, cînd se indică și exerciții de condiționare fizică generală.

În *BPOC* ca și în bronșiectazii, concomitent cu drenajul postural și cu manevrele ajutătoare ale expectorației, sînt indicate proceduri care potențează repermeabilizarea bronșică și ameliorarea schimburilor gazoase. Se fac deci exerciții de mobilizare a diafragmului, a arcurilor costale inferioare, de întărire a „presei abdominale", de reglare a inspirației-expirației, de facilitare a clearance-ului bronșic.

În cazurile cu *emfizem* se recomandă întărirea expirației diafragmatice și costale inferioare în poziție declivă (Trendelenburg), mai ales în cazul cînd se administrează și O_2-terapie. După Maccagno rezultatele ar fi mai bune dacă se efectuează o respirație diafragmatică în poziție oscilantă (pe patul frenokinezic), asociată cu O_2-terapie hiperbarică și aerosoli bronhosecretolitici. Se pot face și unele jocuri care nu necesită eforturi (aruncarea cu mingea ș.a.).

La exerciții care impun o adaptare la eforturi cu consum crescut de O_2 nu se trece decît treptat și în măsura în care o permite starea funcțională a fiecărui caz în parte. Se aplică programe individualizate de durată variabilă, de la cîteva săptămîni la mai multe luni sau peste un an. Rezultatele arată ameliorări ale ventilației, cu creșterea capacității de adaptare la efort.

Bolnavii cu sindrom obstructiv net sînt mai fragili și trebuie urmăriți cu multă atenție, ameliorarea lor funcțională obținîndu-se în ritm mai lent și în contextul tratamentului complex aplicat. Duțu (1980) apreciază kineziterapia ca benefică și demnă de continuat numai în cazurile în care ea nu determină creșteri ale travaliului ventilator rezistiv la nivelul căilor aerifere (V.A.A.).

Scanned with OKEN Scanner

În *mucoviscidoză* se are în vedere un program similar de kineziterapie, asociat cu metodele de drenaj și de aspirație endobronșică.

În cazurile de *supurații pulmonare* de diverse nuanțe se aplică aceleași proceduri de drenaj și reeducare respiratorie.

În *pneumopatiile profesionale* de tip fibroze interstițiale difuze, în stadii nu prea avansate, kineziterapia se bazează în special pe gimnastica respiratorie diafragmatică și costală inferioară. Se pot face de asemenea plimbări, jocuri cu efort moderat etc. Se urmărește conservarea maximală a elasticității pulmonare. Se ține seama — ca de altfel în toate celelalte boli — și de condiția sistemului cardio-circulator (Moskov, 1952).

La bolnavii cu *intervenții chirurgicale,* mai rare în prezent (mai mult rezecții), sînt necesare exerciții speciale preoperatorii (2 săptămîni), și postoperatorii imediate pentru menținerea mobilității membrelor, dirijarea tusei și expectorației, corectarea staticii coloanei vertebrale și a toracelui, reantrenarea ventilației la noile condiții. Acestea din urmă se continuă, după restabilirea bolnavului, timp de 4—6 luni de zile. În acest mod se realizează o condiție mai favorabilă a operatului intra- și postoperator, o rehabitare mai rapidă a cavităților pleurale restante, o prevenire a balansului mediastinal și a unei insuficiențe respiratorii acute, o solicitare echilibrată a celor doi plămîni (în caz de rezecții parțiale), combaterea unor poziții vicioase, antalgice, acomodarea plămînului restant, unic, la condițiile create prin pneumonectomie, recuperarea funcțională mai rapidă a bolnavilor. După decorticări se recomandă în special exerciții de respirație diafragmatică și constală pentru remobilizarea plămînului eliberat și reexpansionat.

În cazurile cu kineziterapie postoperatorie din Institutul de Ftiziologie s-au notat creșteri ale VEMS-ului cu 20—21% (Stupcanu, 1977).

PSIHOTERAPIA ȘI TERAPIA OCUPAȚIONALĂ

Deși plasată mai la urmă, psihoterapia este de fapt procedura cu care trebuie să începem orice program de terapie respiratorie sau de recuperare și pe care trebuie să o avem în vedere pe tot parcursul desfășurării programului. Ea este un adjuvant deosebit de prețios în realizarea obiectivelor recuperării, cu atît mai mult cu cît bolnavii deficienți respiratori au un psihic extrem de labil, cu repercusiuni evidente asupra stării lor generale și funcționale. „Profilul psihic" al bolnavilor hipoxemici (de exemplu cu BPOC și CPC) se caracterizează prin stări depresive, asociate cu senzații de inutilitate și disperare, sau cu stări histerice și hipocondrice (De Cencio, 1968). Calmarea continuă a stării anxioase a acestor bolnavi este esențială pentru a obține cooperarea lor în programul de recuperare. Idem — menținerea tonusului lor psihic. În acest scop se poate recurge, după caz, și la medicație psihoactivă.

Bolnavului trebuie să i se explice de la început în ce constă programul de terapie respiratorie și ce se cere de la el, și în beneficiul lui, pentru ca acest program să decurgă în mod cît mai eficient.

După recuperarea chiar parțială a funcției respiratorii, găsirea unor posibilități adecvate de reantrenare și reîncadrare în muncă trebuie să stea — în continuare — pe primul plan. Ocupația pe care o are deja bolnavul sau pe care o va alege în viitor (pe baza profesiogramelor), și

Scanned with OKEN Scanner

care implică o reabilitare, trebuie să concorde cu capacitatea sa funcțională respiratorie și cu vocația sa profesională. Selectarea bolnavilor (de exemplu, cu BPOC) în vederea unei reabilitări profesionale sau a terapiei ocupaționale se poate face pe criterii obiective funcționale încă nu peste tot codificate. După Irving Kass (1975) potențialul de reabilitare profesională poate fi considerat ca nefavorabil dacă bolnavul prezintă un VEMS sau VM mai mici decît 50 respectiv 40% din valoarea prezisă.

În multe cazuri ocupația însăși joacă un rol de „terapie ocupațională", cu orar adaptat, servind la perfectarea reabilitării profesionale sau a recuperării. Cu ajutorul ei i se redă bolnavului încrederea în capacitatea sa de muncă și în utilitatea sa socială. Se acționează în acest sens și prin metodele pe care le pune la îndemînă psihoterapia modernă.

În prealabil trebuie culese relații despre condițiile generale de viață și de familie ale bolnavilor, ca și despre obiceiurile sale cu impact asupra bolii și a stării sale psiho-sociale (fumatul, etilismul ș.a.). De toate acestea se ține seama la locul și momentul potrivit.

Atenția necesară trebuie dată și „consiliului familial", adică lămuririi și atragerii familiei în realizarea cu perseverență a programului de recuperare, care impune înțelegere și coparticipare din partea tuturor.

La atingerea tuturor acestor obiective concură întreaga echipă de asistență medico-psiho-socială.

Rezultate. Rezultatele obținute în ansamblu prin aplicarea metodelor de terapie respiratorie discutate, în diverse asociații între ele, nu sînt foarte spectaculoase dar nici de neglijat. Se obțin ameliorări ale funcției respiratorii, exprimate prin creșteri ale VEMS-ului, și ale CV de minimum 20% și prin reluarea unei activități moderate, într-o proporție variind între 20—30% din cazurile care, fără terapie respiratorie, ar fi rămas în stare de invaliditate. Citățm ca exemplu un studiu pe 124 cazuri de insuficiență respiratorie cronică, în majoritate obstructivă, cu pusee acute, tratați prin kineziterapie și ventilație intermitentă mecanică în care s-au obținut reduceri ale stării de invaliditate, creșterea toleranței la efort, și ameliorării cu mai mult de 20% ale unor parametri ventilatori (CV, VEMS, VM) în 20—35% din cazuri, altfel irecuperabile (Pujet, 1973). Sînt publicate și alte studii cu rezultate similare.

ALTE METODE

Climatoterapia, mai exact cura de aer lipsit de impurități sau „schimbarea aerului" în localități adecvate, este indicată în special în bolile pulmonare alergice (astm, alveolite alergice) pentru a întrerupe contactul cu alergenii generatori de bronhospasm. Același rol îl are și cura de saline. Un interes prezintă și aeroionoterapia (aer ionizat negativ) cu acțiune bronhospasmolitică, stimulatoare ale hematopoiezei și ale forțelor imunobiologice generale (Vašečka, 1978) ale cililor vibratili.

Climatul montan are și el virtuțile sale dar în cazul deficienților respiratori se recomandă climatul blînd, de altitudini nu mai mari de 400—500 m.

Metode de călire a organismului, în scopul antrenării lui la schimbările de temperatură atmosferică și al prevenirii puseelor bronșitice

Scanned with OKEN Scanner

sau pneumonice, sînt indicate cu deosebire la bolnavii deficienți respiratori aflați încă într-o fază ambulatorie a bolii. Ele constau în diverse procedee balneofizioterapice, plimbări în aer liber pe orice timp cu o îmbrăcăminte adecvată, fricțiuni reci ale corpului etc.

Unii recomandă și masaje clasice ale musculaturii și țesutului conjunctiv de 3—5 ori pe săptămînă și băi Sauna, 1—2 în special în BPOC (Plank, 1980).

Proceduri hidrotermoterapice. Se folosește diatermia cu curenți de înaltă frecvență, cu lungime de undă mică capabilă să determine (în 10—15′) o hipertermie profundă, cu efecte bronho- și secretolitice (în astmul bronșic); terapia cu ultrasunete de asemenea cu efect termic bronhospasmolitic (uneori însă și invers); băile de lumină, cu efect potențator în cadrul terapiei complexe bronhospasmolitice ș.a.

Radioterapia. Radioterapia se aplică mai de mult cu raze Roentgen în doze mici, în regiunea hilurilor, pentru sistarea acceselor de astm bronșic (cu rezultate inconstante). Recent s-a experimentat, în cazuri cu emfizem avansat, *radioterapia* profundă de durată (1600 razi doză totală (8×200) pe o arie 10×10 cm în teritoriul cel mai afectat), cu rezultate încă incerte (Bevan, 1980). Unii găsesc ameliorări ale VEMS-ului și după 12 luni (Howard, 1980).

Analepticele respiratorii își găsesc un loc în complexul terapiei respiratorii în special la bolnavii (BPOC) care au nevoie de o stimulare suplimentară, în afară de cea obținută prin oxigenoterapie. De regulă este vorba de cazuri cu $PaO_2 < 70$ mm Hg și $PaCO_2 > 50$ mm Hg.

Analepticele centrale sînt cunoscute de mult dar puțin folosite din cauza reacțiilor adverse. Recent s-a recomandat, ca un medicament mai eficace decît celelalte, *almitrina* (1,5—3 mg/kg corp în 125 ml sol. glucoză 5%, i.v. 30′), analeptic periferic care determină creșteri ale ventilației alveolare reflectate în creșterea PaO_2 și a SaO_2 și în scăderea $PaCO_2$ (Marcy, 1980). Datele radioizotopice sugerează că ea ar putea acționa nu numai asupra chemoreceptorilor carotidieni (Lambie, 1972) ci și direct asupra raportului ventilație/perfuzie (Rifand, 1980). Se poate da (0,33 mg/kg) în asociere cu O_2 (1,5 l/m) (M. Jedrzeijewska, 1980).

Terapia recuperatorie trebuie completată de prevederi care să asigure un regim de viață și de muncă compatibile cu situația deficienților respectivi și progresiv adaptate la gradul lor de recuperare.

TERAPIA RESPIRATORIE ȘI FUMATUL

Cunoscînd efectele nocive ale fumatului, care se traduc nu numai printr-o incidență cunoscută a cc. pulmonar și a BPOC, ci și prin iritarea continuă a căilor respiratorii și diminuări funcționale evidente, se înțelege de la sine că fumatul este absolut contraindicat în cursul aplicării oricărei forme de terapie respiratorie. Pentru fumătorii inveterați este momentul foarte potrivit de a abandona definitiv acest obicei dăunător. Continuarea fumatului anulează toate efectele pozitive ale terapiei curative și de recuperare, putînd să ducă chiar la agravarea stării de insuficiență respiratorie a bolnavilor respectivi.

Consilierea și motivarea bolnavilor în acest sens, uzînd de toate mijloacele de sistare a fumatului, de la psihoterapie pînă la medicații

Scanned with OKEN Scanner

și proceduri antifumat, fac parte în prezent din programul de terapie respiratorie, a cărei eficiență nu poate să fie asigurată fără înlăturarea în prealabil a oricăror factori de poluare a atmosferei și în primul rînd a poluării directe sau indirecte cu fum de țigarete.

Adeseori simpla abandonare a fumatului se soldează cu ameliorarea respirației, creînd condiții favorabile pentru aplicarea metodelor de terapie respiratorie.

IMUNOTERAPIA IN CADRUL TERAPIEI RESPIRATORII (IN BOLILE PULMONARE)

Pe măsura dezvoltării cunoștințelor despre imunologia bolilor respiratorii, s-au introdus și metode de terapie imune mai mult sau mai puțin eficace. Ele nu intră în sens strict în noțiunea de „terapie respiratorie", dar fac parte din terapia complexă a unor afecțiuni respiratorii cu substrat imuno-alergic, putînd să aibă efecte indirecte și asupra permeabilității bronșice și, în consecință, asupra respirației. De aceea le amintim în cadrul „altor metode" și fără a intra în detalii.

Gammaglobuline. În sindroamele carențiale imune (cu gamma- sau hipogammaglobulinemie) se aplică tratamente substitutive cu gammaglobuline intramuscular (0,5—2 ml/kg din soluția 16,5% repetat la 20 zile sau 150—250 mg kg/lună) sau intravenos 500 mg pe 1 kg/lună; în cazurile grave, injecții masive de gammaglobuline, fără fragmentul Te antigenic, șocant. Unii recomandă realizarea unei concentrații de 150—200 mg gammaglobuline la 100 ml ser (Freycon, 1978). Sînt eficace mai mult la copii. Se dau pînă la dispariția sindromului infecțios. Se pot face și transfuzii cu plasmă.

Imunodepresive. O imunoterapie s-a încercat și în astmul bronșic, cu substanțe imunodepresive, de exemplu clorambucil, în special în astmul corticodependent sau prin hipersensibilitate de tip întîrziat (contraindicată în astmul infectat). Dubois de Montraynaud (1974) dă 17 rezultate bune din 22 cazuri.

Între substanțele imunodepresive nete se numără și serul antilimfocitar (SAL), thiopurinele inhibitoare ale metabolismului ADN (azothioprin) ș.a.

Alături de ele sînt și alte substanțe cu efect imunodepresiv: corticoizii, alkilantele, antiinflamatoarele de tip indometacina (indocid), RMP ș.a. Mecanismul lor de acțiune în astm este destul de obscur. Acționează probabil la nivelul limfokinelor. În orice caz este un tratament cu riscuri, de aceea nu a intrat în practica curentă. (Bousquet, 1978). Imunoterapia stimulatoare nespecifică cu BCG, *Corynebacterium* ș.a. se aplică în cc. pulmonar (asociate la citostatice).

Imunomodulatoare. În alte pneumopatii în care este necesară o corectare a imunodepresiei se folosesc în ultima vreme preparate *imunomodulatoare* de tipul *levamisolului.*

Folosit de mai mulți ani ca antihelmintic, levamisolul (2,3,5,6, tetrahidro-6-fenilimidazo-(2,1-2)tiazol-hidrochlorid) s-a dovedit ulterior a avea și o acțiune imunostimulatoare (Renoux, 1971) valorificată în special în imunoterapia tumorilor maligne, cu unele efecte evidente (de ex. norma-

Scanned with OKEN Scanner

lizarea IDR la PPD) (Verhaefen, 1973). Forma racemică Tetramisol ar fi mai activă decît L-izomerul (levamisolul) printr-un mecanism de activare a limfocitelor T (deprimate) şi a macrofagelor (Chan, 1976). După unii ar acţiona şi prin activarea fosfodiesterazei, ducînd la scăderea AMP-ciclic intracelular şi la stimularea fagocitozei.

S-au semnalat rezultate favorabile şi în bolile autoagresive, în viroze (hepatite virotice) şi în sarcoidoză (Daddi, 1980). Dă unele reacţii adverse ca inapetenţă, greţuri cu vomismente, cefalee, nervozitate ş.a. În cazuri mai rare — leucopenie (Par, 1980).

Hiposensibilizarea specifică. Tot o metodă de imunoterapie folosită în astmul alergic extrinsec este şi desensibilizarea (sau hiposensibilizarea) specifică, prin injecţii i.d repetate cu extracte de alergenul identificat, în concentraţii mici, progresiv crescînde, cu scopul de a determina formarea de „anticorpi blocanţi" care să neutralizeze efectul contactului ulterior cu acelaşi antigen (Popescu, 1973; Păun Radu, 1974). Metoda trebuie aplicată cu multă acurateţe şi perseverenţă. Deşi introdusă din 1911, de Noou şi Freeman, primele rezultate mai bune, pe loturi comparative, au fost publicate de Frankland abia în 1955 (pe 156 cazuri 88% rezultate bune).

Selecţia cazurilor se face pe bază de teste imunologice de provocare, inhalatorii sau cutanate (IDR, scarificare, prick test), reacţia Prausnitz-Küstner, testul RAST, punerea în evidenţă a IgE alergen specifice în ser ş.a. Trebuie folosite extrase alergenice de bună calitate, variate, disponibile în colecţii speciale, atît pentru testare cît şi pentru desensibilizarea propriu-zisă.

Rezultatele cele mai bune se obţin cu extracte de polen (în astmul alergic polenic). Pe datele din literatură, Sorensen relatează (1977) rezultate bune în 62—91%, faţă de 10—38% în loturile de control.

Se pot face cicluri de desensibilizare de cîte 3 luni în orice perioadă a anului, orientîndu-ne şi după anotimpul mai critic pentru bolnav. Un ciclu este obligatoriu în perioada hivernală care precede polenizarea, în unele cazuri chiar în perioada primaverilă a polenizării. Se fac şi terapii perene mai mulţi ani la rînd, cu doze minimale, intensificate în perioadele critice. În terapia desensibilizantă cu extracte de praf de casă rezultatele sînt mai slabe (ceva mai bune cu extract de molii de casă sau *Dermatophagoides pterinoyssinus).* În astmul determinat de aceste „prafuri" nu ne putem baza numai pe desensibilizare.

Dealtfel, în general desensibilizarea este numai o metodă în cadrul terapiei complexe a astmului şi ea nu exclude aplicarea altor metode. Unii autori sînt foarte prudenţi în recomandarea ei.

Menţionăm tot ca metode preventive imunostimulatoare, mai mult nespecifice, şi diversele vaccinuri polimicrobiene sau monomicrobiene (antistreptococice) folosite relativ frecvent cu rezultate parţial satisfăcătoare. O experienţă pozitivă, dar încă insuficientă s-a cîştigat la noi în ultima perioadă cu vaccinul Bronhodin, preparat la Iaşi. De asemenea cu vaccinurile antigripale. Vaccinurile ribozomale sînt încă în curs de experimentare. Nu este locul să ne extindem asupra lor. Subliniem doar că utilizarea metodelor de terapie imună în general nu exclude aplicarea concomitentă a oricăreia din metodele şi procedurile de terapie respiratorie discutate.

Scanned with OKEN Scanner

În general, pentru a realiza o recuperare sistematică a deficienților respiratori sînt necesare servicii speciale de recuperare care se organizează pe spital, în strînsă legătură cu secția de pneumologie. Comasarea recuperării respiratorii cu cea locomotorie, în servicii comune, este uzitată în serviciile clinice și ambulatorii, deși metodele și componențele în cele două domenii sînt destul de diferite. Într-un raport prezentat la a 5-a Sesiune științifică a Acad. Șt. Med. am propus ca secțiile sau spitalele de pneumo(ftizio)logie să preia o parte din aceste sarcini (Anastasatu, 1974).

Serviciul de terapie și recuperare respiratorie a cronicilor nu trebuie confundat cu serviciile de *terapie intensivă* (sau reanimare) pentru bolnavii acuți, cu toate că au foarte multe puncte comune. Eventual cele două servicii pot să fie cuplate (ca și în modelul preconizat de Egan).

În baza experienței din diverse locuri, un serviciu de terapie respiratorie, inclusiv recuperare, trebuie să asigure în permanență îngrijirea a aproximativ 20% din bolnavii unui spital general. El trebuie să posede o aparatură adecvată și să fie capabil să efectueze toată gama de metode și proceduri amintite în cele 4 capitole în care ne-am ocupat de terapia respiratorie modernă: inhaloterapia cu bronhodilatatoare, secretolitice, corticosteroizi, umidifiante etc.; oxigenoterapie, dezobstruări traheobronșice, ventilație mecanică asistată și controlată, drenaj postural, kineziterapie, terapie ocupațională și psihoterapie etc. În același timp serviciul de recuperare trebuie să aibă legături organice cu serviciul de bronhologie și secția de terapie intensivă, cu laboratorul de explorări funcționale și cu toate celelalte laboratoare de investigații. Serviciul de recuperare trebuie prevăzut evident și cu personalul de specialitate necesar. În serviciile mari de recuperare respiratorie sînt necesari, pe lîngă pneumologul curant, kineziterapeutul, psihologul și orientatorul profesional, asistente sociale și ceilalți specialiști pe laboratoarele de profil.

Un rol important îl joacă formarea și spiritul de echipă al personalului. Uneori membri din familie devotați, bine instruiți pot să suplinească acest rol. Medicului îi revine sarcina de a dirija întregul program de recuperare.

În spitalele cu profil de pneumologie nu este indispensabil un serviciu separat de recuperare, aceasta făcîndu-se odată cu tratamentul complex al bolnavilor în secțiile clinice, cu ajutorul secției de terapie intensivă și al tuturor serviciilor paraclinice: de bronhologie (și aerosoloterapie), kineziterapie, explorare funcțională etc.

Nu trebuie uitat că o parte importantă a programului de recuperare se desfășoară ambulatoriu sau la domiciliu sub controlul aceluiași serviciu de profil.

În cele mai multe țări în care scăderea tuberculozei a eliberat un număr important de paturi, unitățile adecvate au fost transformate în spitale de terapie respiratorie curativă și recuperativă, cu condițiile și sarcina de a aplica toate procedurile discutate și de a controla și faza lor ambulatorie. În acest sens se orientează și recomandările OMS (1976).

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

În concluzie la toate cele 4 capitole de terapie respiratorie am dori să subliniem faptul că terapia respiratorie complexă a pneumopaţilor cu insuficienţă respiratorie cronică cu sau fără pusee acute, poate să ducă la rezultate apreciabile dacă este făcută cu competenţă şi perseverenţă, chiar în cazuri care altădată erau considerate total ireversibile şi cu atît mai mult în cazuri care beneficiau şi în trecut, dar în mai mică măsură, de metodele terapeutice existente, în prezent sensibil perfecţionate.

Cunoaşterea în general a metodelor de terapie respiratorie pe care am dorit să o facilităm prin ciclul nostru de expuneri, este — sperăm — utilă dar nu chiar suficientă pentru aplicarea individualizată şi efectivă a acestor metode în practica curentă. Ea reprezintă doar o treaptă indispensabilă pentru aprofundarea lor în detaliu şi pentru utilizarea lor cu succes în ameliorarea şi recuperarea, fie şi parţială, a unei categorii de bolnavi greu, dar nu ireparabil, handicapaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Anastasatu C., Bungeţeanu Gh., Sbenghe T., *Recuperarea în bolile cronice*, A 5-a Ses. şt. a Acad. Şt. Med., 1974.
2. Barach, A. L., Beck, G. J., *The ventilatory effects of the head down position in pulmonary emphysema*, Amer. J. Med., 16, 55, 1954.
3. Bevan, C., Collins, G., Constantinidis, K., Cotes, J. E., Deeley, T. J., Smith, C. W., *Effect of deep X-rax therapy upon respiratory function of patients with emphysema.* General Meet. of Soc. Europ. Physiol. Clin. Resp. Sheffield, Sept. 2—6, 1980 in Bull. europ. Physiopath. resp. 1980, 16, 5, p. 281.
4. Bousquet, J., Michel, F. B., *Les immunoglobulines intervenant dans le defense de l'appareil respiratoire*, Rev. franç. Mal. Resp., 6, 6, 629—654, 1978.
5. De Cencio D. V., Leshner, M., Leshner, B., *Personality characteristies of patients with chronic obstructive pulmonary emphysema*, Arch. Phys. Med., 49, 471, 1968.
6. Daddi, G., *Considerazioni sulla strategia della terapia del cancro del polmone*, XXIV Congr. Ital. di Tisiol. e Mal. Pulm. Soc., Palermo, 4—7 Ott. 1978.
7. Dubois de Montraynand J. M., Kochman, S., Huet, D., *Resultats a distance du traitement de certains asthmes par le chlorambucil*, Conf. Nat. Clermont-Ferrand, p. 225. 1974.
8. Duţu Şt., *Sindromul de obstrucţie a căilor aeriene*, Edit. medicală, Bucureşti, 1977.
9. Duţu Şt. Stupcanu C., Jienescu Zoica, Bîscă Nicoleta, Dinea Daniela, Ristea Olivia, Jarnea Virginia, *Studiul variaţiilor travaliului pulmonar rezistiv după kineziterapie respiratorie*, Pneumoftiziologia, 29, 2, 93—106, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

10. Duțu Șt., Teodorescu Exarcu I., *Fiziologia și fiziopatologia respiratorie,* Sub redacția I. Teodorescu-Exarcu, Edit. med. București, 1979.
11. Egan, D. F., *Fundamentals of Respiratory Therapy and Edit. C. V.,* Mosby Comp. S. Louis, p. 442, 1973.
12. Evanson, L. și colab., *Influența aerului saturat cu ioni negativi asupra bronhospasmului,* Stud. pneumol. phtiseol. Cech., 38, 10, 651—653, 1978.
13. Howard, P., Ashe, G., *Practical assessment of disability from breathlessness in industrial workers,* General meet. of Soc. Europ. Physiol. Clin. Resp. Sheffield, sept. 2—6 1980, Bull. europ. Physiopath. resp., 16, p. 245, 1980.
14. Jedrzeijewska Makowska, M., Hawrylkiewicz, I., Zielinski, J., *Effects of almitrine on pulmonary ventilation and gas exchange in patients with chronic respiratory insufficiency,* General meet. of Soc. Europ. Physiol. Clin. Resp. Sheffield, sept. 2—6, 1980, Bull. europ. Physiopath. resp., 16, 5, 239 p. 1980.
15. Jones, N. L., *Physical Therapy, Present State of the Art.,* Amer. Rm. resp. Dis., 110, 6, part. 2, 132—136, 1974.
16. Kass, I., Dyksterhuis, J. E., Rubin, H., Patil, K. S., *Correlation of Psychophysiologic Variables with Vocational Rehabilitation Outcome in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* Chest, 67, 4, 433—440, 1975.
17. Levi-Valensi, P., Duwoos, H., De Coster, A., Degré, S., Sergysels, R., Denolin, H., *La riabilitazione dei pazenti affetti da pneumopatie croniche,* La patologia respiratoria, Vol. III, p. 409—426 de Spina G., Bonsignore S. C. G., Edizioni Medica Scientifiche, Torino, 1978.
18. Maccagno, A. L., *Chinesiologia respiratoria,* La patologia respiratoria, vol. 000 p. 427—447 de Spina G., Bonsiguore, G., C. G. Edizioni Medica Scientifiche, Torino, 1978.
19. Marcq, M., Gepts, L., Erwen, W., Minette, A., *Compared effects of almitrine and doxaprom on pulmonary gas exchange in chronic hypoxemie-hypercapnie patients,* General meet. of Soc. Europ. Physiol. Clin. Resp. 2—6 sept. Sheffield, 1980, Bull. europ. Physiopath. resp. 1980, 16, 5, 236 p.
20. Mellins, R. B., *Pulmonary Physiotherapy in the Pediatric Age Group,* Amer. Rev. resp. Dis., 110, 6, part. 2, 136—142, 1974.
21. Orlandi, O., con collab. Bruna, S., Perino, B., Banaudi, C., Dolcetti, A., Greco, P., *La fisiokinesiterapia nelle bronchopneumopatie,* Lotta contra la Tbc e mal Pulm. Soc., 46, 4, 489—497, 1976.
22. Paez, P. N., Phillipson, E. A., Masangkay, M., Sproule, B. J., *The physiologic basis of training patients with emphysema 1, 2, 3,* Amer. Rev. resp. Dis., 95, 6, 944—953, 1967.
23. Pár, A., *Levamisol als Immunostimulans,* Therap. Hungar., 28, 4, 172—177, 1980.
24. Păun, R., Popescu, Gr., Jelea, Al., *Astmul bronșic,* Edit. med., București, 1974.
25. Pham, Q. T., Peslin, R., Puchelle, E., Salmon, D., Caraux, G., Benis, A. M., *Respiratory function and the rheological status of bronchial secretions collected by spontaneous expectoration and after physiotherapy,* Bull. Physiopath. Resp., 3, 9, 293, 1973.
26. Plank, Irmgard, Fischer, J. F., Felgenhauer, Dagmar, *Die Bedeutung der Physiotherapie in der Klinischen Behandlung obstruktiver Lungenerkrankungen,* Z. Erkrank. Atm. Org., 154, 2, 252—257, 1980.
27. Popescu, A. Em., *Astmul bronșic,* Edit. med., București, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

28. Pujet, J., Cl., Decroix, G., — *Resultats preliminaires d'un essai de physiotherapie effectue sur un group de 130 malades atteints d'insuffisance ventilatoire chronique*, Rev. Franç. Mal. Resp., 1, 4, 608—617, 1973.
29. Sackner, M. A., Silva, Grace, Banks, J. M., Watson D. D., Smoak, W. M., *Distribution of Ventilation During Diaphragmatic Breathing in Obstructive Lung Disease* 1, Amer, Rev. Resp. Dis., 109, 3, 331—337, 1974.
30. Stupcanu, C., Barcan Fl., Caracas Paula, Dinea Daniela, Popescu, P., Voicu, Tr., Jarnea, Virginia, *Gimnastica medicală şi recuperarea funcţională a bolnavilor care au suferit o intervenţie chirurgicală toracică*, Probl. tbc XIV, 269—300, 1977.
31. Stupcanu, C., Cristea, M., Dinea, Daniela, Jarnea, Virginia, Barcan, Fl., Popescu, P., Voicu, Tr., Duţu, Şt., şi colab. *Rezultatele gimnasticii medicale respiratorii în pleurezia serofibrinoasă de etiologie tuberculoasă*, Probl. tbc, XV, 306—318, 1979.
32. Stupcanu, C., Cristea, M., Voic, Tr., Popescu, P., Dinea, Daniela, Jarnea, Virginia, *Rezultatele la distanţă ale kineziterapiei respiratorii în pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă*, Pneumoftiziologia, 29, 3, 149—162, 1980.
33. Vasecka, I., Evanson, L., Pospisil, S., *Aeroionotherapy*, Stud. pneumol. phtiseol. Cechosl. 38, 10, 658—660, 1978.
34. OMS, *Les soins intensifs aux malades en insuffisance respiratoire*, Repport de Nancy 21—23 avril, Copenhague, 1976.

Scanned with OKEN Scanner

14

CONCEPȚII ACTUALE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI BRONHOPULMONAR (C.B.P.)

Ordinul 219/1980 al M.S. prevede organizarea Comisiilor de diagnostic și stabilire a conduitei terapeutice în toate județele țării, pentru toate formele de cancer, și obligativitatea declarării tuturor cancerelor din întreaga țară, începînd cu data de 1. I. 1981.

Acest lucru impune o adîncire a cunoștințelor actuale în domeniul diagnosticului și al tratamentului cancerului.

Dintre localizările maladiei canceroase, localizarea pulmonară este azi cea mai frecventă, cea mai greu de diagnosticat și cea mai redutabilă în fața tuturor acțiunilor terapeutice, cu prognosticul cel mai sever.

Depistarea în stadii cît mai precoce este absolut necesară în vederea aplicării unui tratament adecvat, în special a tratamentului chirurgical, care dă rezultatele cele mai bune. Nu trebuie să renunțăm încă și la alte atitudini terapeutice, ca radioterapia și în special chimioterapia, care dau rezultate uneori apreciabile, în funcție de tipul histologic.

ETIOPATOGENIA CBP

CBP este în continuă creștere, situîndu-se în fruntea tuturor neoplaziilor în majoritatea țărilor. Cancerul gastric este în scădere. S-a ajuns la concluzia că în țările în care cancerul gastric se situează pe primul loc, nu se face corect depistarea CBP.

E. Guberan arată că în Elveția mortalitatea prin CBP în 1921 era de $3{,}3^0/_{0000}$ de bărbați, iar în 1978 a crescut la $63^0/_{0000}$ bărbați (fig. 14.1.). La femei CBP a crescut de la 1,1 la $5{,}7^0/_{0000}$. Cele 2 091 decese din 1978 (Elveția), produse la bărbați, prin CBP, corespund la 27% din decesele prin toate tumorile (deci 1 din 4 decedați prin tumori a avut CBP) și la 7% din decesele produse prin toate formele de boală (deci 1 din 14 decedați prin toate cauzele de deces a murit prin CBP). În țara noastră se estimează azi o mortalitate prin CBP de $21^0/_{0000}$ locuitori.

Etiolgia și patogenia propriu-zisă ale CBP sînt necunoscute, dar s-au elaborat mai multe teorii:

a. *Teoria virală* a producerii cancerului și în special a CBP s-a bucurat în ultimul timp de multă atenție datorită structurii virusurilor din

Scanned with OKEN Scanner

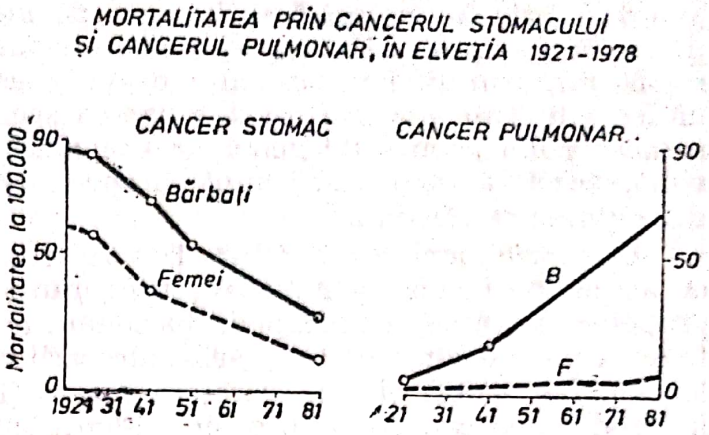


Fig. 14.1. Creșterea frecvenței CBP în raport cu scăderea cancerului gastric, în Elveția.

acizi nucleici, similari cu cei din nucleul celulelor, existînd astfel posibilitatea de substituire și de modificare a metabolismului celular. În multiple forme de sarcom acest mecanism s-a dovedit valabil. În carcinoame, se produc însă experimental neoplazii mai mult cu ajutorul substanțelor chimice, unele virusuri avînd doar un rol de helperi. În SUA, în 1978, s-a constatat eșecul programului special de cercetare „Virus Cancer" și s-a conchis că trebuie acordată o atenție mai mare carcinogenezei chimice și imunologice

b. *Carcinogeneza chimică.* Un cancerogen chimic poate fi definit ca o substanță naturală sau de sinteză, capabilă să inducă experimental, la animalul de laborator, un cancer oarecare, fapt ce se poate produce accidental și la om. Cancerogenii chimici pot acționa fie direct, fie după transformarea lor de către celule. Din prima categorie, cu acțiune directă, fac parte unii produși alkilanți și unii epoxizi. Ei sînt foarte reactivi și acționează similar ca razele X, razele ultraviolete și alte radiații. Din a doua categorie (substanțe care acționează după transformarea lor în organism) fac parte majoritatea cancerogenilor ca hidrocarburile policiclice, aminele aromatice, nitrosaminele, aflatoxinele ș.a. Cele mai multe sînt liposolubile, traversînd astfel membranele celulare compuse din lipide și proteine. Celula recunoaște produsul străin și încearcă să-l elimine pe cale biliară sau urinară, după ce îl transformă în substanță hidrosolubilă. Această detoxifiere se face uneori într-un mod nefast pentru celulă, unii produși intermediari fiind foarte toxici (epoxidul de ex.), putînd omorî celula, sau să o transforme prin combinarea toxicului cu macromoleculele celulare, creînd baza pornirii cancerului.

c. *Teoria alterării mecanismelor de reparare a ADN-ului.* Celula dispune în permanență de mai multe sisteme enzimatice de supraveghere a materialului genetic, capabile să intervină în repararea ADN-ului, atunci cînd este lezat prin diverși factori. Această reparare se face cel mai adesea prin enzime de fotoreactivare, uneori prin excizia părții lezate (Richard Setlow), sau prin mecanisme de recombinare a elementelor ADN-ului. Cleaver a emis ipoteza că neoplaziile pielii se dezvoltă atunci cînd celulele sînt incapabile să repare ADN-ul modificat de radiațiile ultraviolete ale soarelui. Prin extindere și la nivelul altor epitelii, se consideră că reparațiile defectuoase, cînd celula este în stare critică, așa-zisele reparații „SOS", sînt generatoare de cancer. O reparație „SOS" este mai rapidă și importantă sub aspect cantitativ, dar dezastruoasă pe plan calitativ, introducînd numeroase erori, deci numeroase mutații.

Scanned with OKEN Scanner

d. *Teoria imunologică* se bazează pe ideea că limfocitul T își poate pierde la un moment dat capacitatea de recunoaștere a celulelor modificate structural, prin diferite influențe, devenite astfel „non self" și nu mai stimulează macrofagele pentru distrugerea acestora. Multiplicarea unor asemenea celule „non self" generează neoplazia care, pe măsură ce se dezvoltă, accentuează și mai mult imunodepresia sistemului limfocitar și dezvoltarea cancerului.

e. *Teoria genetică a CBP.* Despre originea multifactorială a CBP, cu accent pe factorii genetici, vorbesc mulți cercetători, pe baza studiilor grupelor sanguine, a mucopolizaharidelor, a grupelor HLA, a dermatoglifelor, a unor enzime ca GT_2, aril-hidrocarbon-hidroxilaza, a haptoglobinelor ș.a. Bettendorf și col. se referă recent (1980) la rolul haptoglobinelor în producerea cancerelor bronșice. Identificînd 3 genotipuri de haptoglobine care corespund la 3 fenotipuri, autorii au studiat 1 773 seruri sanguine, din care 1 445 de la normali și 318 de la bolnavi cu CBP și au constatat că fenotipul Hp2-2 este mult mai frecvent în CBP. Rezultatele lui Sezaki sînt similare. Prin frecvența acestui fenotip și la normali, se consideră că nici acest factor nu pare totuși primordial în producerea CBP.

Principalii factori de risc ai CBP sînt: consumul de tutun și în special sub formă de țigarete, poluarea atmosferică și expunerea profesională la agenții cancerigeni. Corelația între creșterea consumului de țigarete, poluare și frecvența CBP este redată în fig. 14.2 (după E. Guberan), în care se relatează situația din 10 țări mai puternic industrializate. Astfel, în Anglia consumul a crescut de la 1 590 țigări/adult în 1935 la 2 510 țigări în 1955, iar mortalitatea a crescut în aceeași perioadă de la 58,6‰ la 101,6‰. Pe locul 10 se află Japonia cu o creștere a consumului de țigări de la 880 la 1 650 și o creștere a mortalității prin CBP de la 7,5 la 27,5‰ locuitori.

Influența poluării atmosferice și a expunerii profesionale sînt controversate, dar însumarea acestora cu fumatul dau cu certitudine o mortalitate mai mare prin CBP. Se exemplifică acest lucru prin frecvența CBP în industria de amiantă în S.U.A. Mortalitatea prin CBP la nefumătorii neexpuși la amiantă este de 11‰, iar la cei expuși este de 58‰; în privința fumătorilor, cei neexpuși dau o mortalitate prin CPB de 123‰, iar cei expuși la amiantă de 602‰.

Masse și Arnoux consideră că fumul de tutun este factorul etiologic dominant în CBP. Ei descriu 3 etape ale cancerogenezei pulmonare: I — celulară, II — tisulară și III — a leziunilor canceroase propriu-zise. Celulele bronșice sînt celulele țintă pentru substanțele chimice din tutun, iar enzimele acestor celule, prin predispoziție genetică, sau sensibilitatea proprie, contribuie la activarea cancerogenilor. Astfel enzima aril-hidro-

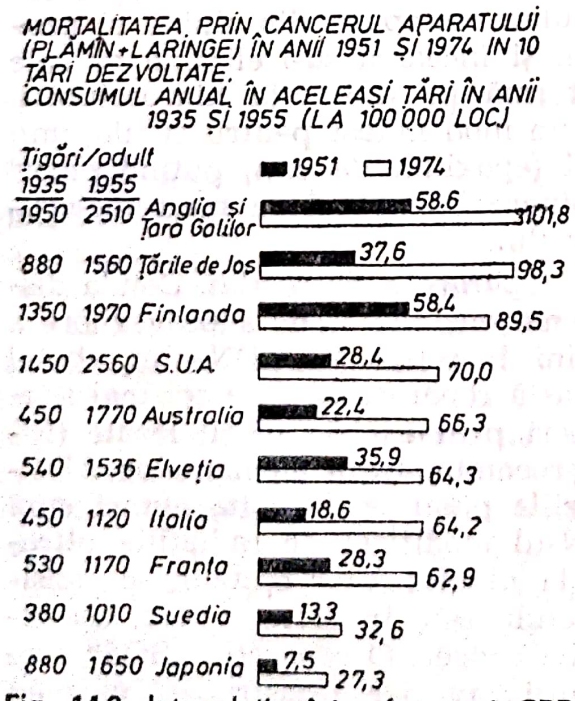


Fig. 14.2. Interrelație între fumat și CBP în 10 țări industrializate.

Scanned with OKEN Scanner

carbur-hidroxilaza ar avea o acţiune ambivalentă. După pătrunderea benzpirenului în celulă, această enzimă îl poate inactiva şi elimina prin intervenţia conjugată cu glutation-transferaza, sau îl poate transforma într-un carcinogen activ, cum este 7—8 diol-epoxi-benzo (alfa) pirenul. În etapa tisulară se produc tulburări ale reglării clonale şi apar acumulări locale de cancerogeni. Rezultatul acestor acţiuni de la nivel celular şi tisular este apariţia celulelor metaplazice cu afinitate crescută pentru hidrocarburile policiclice, care îşi continuă acţiunea nocivă pînă la producerea cancerului. Structura, deci, enzimoimunologică a organismului ar permite sau nu inducerea leziunii iniţiale neoplazice şi dezvoltarea tumorii.

STABILIREA BILANŢULUI PRETERAPEUTIC

În vederea aplicării unei terapeutici corecte este necesar să se facă un bilanţ preterapeutic al stării generale a organismului, al formei histopatologice a cancerului şi al stadiului de evoluţie a bolii, pentru că numai în funcţie de parametrii obţinuţi se poate stabili planul terapeutic cel mai adecvat.

D. Marée şi colaboratorii împart în acest sens în două categorii investigaţiile ce trebuie efectuate: unele care privesc starea bolnavului, iar altele care privesc CBP propriu-zis.

a) *În ceea ce priveşte bolnavul* trebuie stabilită starea (staging) psihică, biologică şi organică a acestuia.

— *Staging-ul psihic* trebuie apreciat de psiholog, iar în absenţa acestuia de către medic. Trebuie stabilită cît mai exact structura raţională şi/sau emotivă a bolnavului pentru a şti cît trebuie să-i spunem şi mai cu seamă cum trebuie să-i spunem, despre boala pe care o are. Se afirmă că o ascundere a diagnosticului nu serveşte decît de alibi în relaţia medic-bolnav, sau mai exact la neasumarea niciunei răspunderi. Nu trebuie oferite elemente false bolnavului, nici garanţia vindecării, ci trebuie spus că este vorba de o boală cu un prognostic imprevizibil, dar cu evoluţie ce poate fi prelungită numai printr-o cooperare mai bună medic bolnav. Desigur, trebuie cunoscut contextul familial şi socio-profesional în care se află bolnavul şi gradul de avansare a bolii pentru a avea o atitudine mai categorică. În formele grave nu este cazul de a face mari destăinuiri, dar în formele incipiente trebuie explicat cu tact, şi în măsura în care bolnavul este dispus să asculte, o parte din realitatea bolii de care suferă.

— *Staging-ul biologic*

Testarea reactivităţii imune a organismului bolnav permite obţinerea de date nu atît pentru precizarea diagnosticului cît pentru evaluarea prognosticului.

Testele de apreciere a capacităţii de răspuns imun se adresează celulelor imunocompetente (limfocitele). Ţinînd seama de faptul că limfocitul T reacţionează proliferativ la contactul cu anumiţi mitogeni (de tip PHA sau con A), iar limfocitul B reacţionează proliferativ la mitogeni de tipul PPD, antigen Candida etc., este posibil să se aprecieze capacitatea imunoreactivă a acestor celule imunocompetente dacă sînt prelevate de la organismul de testat, sînt cultivate *in vitro* şi se urmăreşte gradul de stimulare în prezenţa mitogenilor enumeraţi (Păunescu, 1975). Testele de proliferare limfocitară pentru celula B se compară cu răspunsul IDR la PPD.

Scanned with OKEN Scanner

Păunescu și col. (1979) constată că la bolnavii cu CBP în evoluție avansată, inoperabili, se observă o scădere generală a reactivității imune (IDR este negativă sau slab pozitivă), răspunsul limfocitelor stimulate cu PHA este mult scăzut, iar răspunsul limfocitelor B (stimulate prin PPD, streptolizina O și endotoxină O) este foarte redus sau complet abolit. La grupul de bolnavi chirurgicalizabili și la cei cu supraviețuire mai îndelungată, reactivitatea imună a fost mult mai bună. Datele obținute confirmă rezultatele publicate de Eilber și Morton (1979), Serron și Romieu (1972), Miguères și colab. (1974).

J. M. Lang și colab., au studiat la 48 bolnavi (32 cu tumori rezecabile, 16 inoperabili) și la un lot martor de sănătoși:

— capacitatea limfocitelor T de a forma rozete active;
— hipersensibilitatea întîrziată cutanată la PPD și candidină;
— reacția cutanată la phitohemaglutinină (PHA).

Autorii nu constată diferențe semnificative între cele două loturi de bolnavi și lotul martor, în privința frecvenței rozetelor active și a intensității testelor cutanate la antigenele de rapel PPD și candidină. În schimb, constată un deficit semnificativ al reactivității cutanate la PHA, la bolnavi față de normali, și un deficit mai accentuat la cei inoperabili. Mecanismul nu este bine cunoscut. Studiul reacției cutanate la PHA după acești autori ar permite decelarea cu ușurință a unui deficit al imunității celulare într-o fază chiar precoce a cancerelor, atunci cînt rozetele active sînt încă în procent normal.

Stabilirea profilului imunologic al neoplazicului trebuie făcută în primul rînd înaintea începerii oricărui tratament, întrucît un deficit marcat denotă un stadiu avansat al bolii și impune o redresare prealabilă a capacității imunologice, și în al doilea rînd periodic, în timpul tratamentului și în special a celui de iradiere și/sau citostatic, pentru a aprecia momentul producerii imunodepresiei în vederea administrării unui tratament de imunostimulare nespecifică.

— *Staging-ul organic*

Trebuie bine apreciată starea generală a organismului întrucît ea condiționează pe de o parte investigațiile ce trebuie efectuate, iar pe de altă parte planul terapeutic ce trebuie aplicat.

Vîrsta prea înaintată (> 70 ani) limitează investigațiile necesare intervențiilor chirurgicale. Sarcina contraindică explorările radiologice ale abdomenului și investigațiile cu radioizotopi (scintigrafia pulmonară, hepatică etc.), substanțele radioactive colectîndu-se în vezică și colon pentru un timp mai îndelungat, efectuînd o iradiere marcată a uterului.

Un trismus al masticatorilor nu permite explorările bronhologice, atît de utile diagnosticului de CBP.

Gradul de disfuncție cardio-respiratorie limitează întinderea rezecției, iar alterarea hepato-renală impune o reducere a dozelor de citostatice.

Invazia mediastinului făcîndu-se relativ rapid, necesită un control al circulației colaterale toracice și toraco-abdominale, și un examen ORL în cazul disfoniilor, pentru aprecierea eventualelor paralizii ale corzilor vocale, prin infiltrația neoplazică a nervului recurențial.

Tot examenul clinic permite explorarea ganglionilor supraclaviculari și axilari, al hepatomegaliei, al nodulilor subcutanați și totodată recomandarea investigațiilor necesare (biopsii cu investigații histopatologice, scintigrafii hepatice etc.).

Scanned with OKEN Scanner

INVESTIGAȚIILE PARACLINICE NECESARE PRECIZĂRII DIAGNOSTICULUI DE CBP

— Explorările radiologice au o valoare considerabilă. Radiografiile pulmonare față și profil, cu tomografiile necesare, inclusiv cele în plan bronșic, permit stabilirea localizării CBP, a dimensiunilor tumorii și a gradului de extensie loco-regională. Dacă este necesar se recomandă efectuarea esofagografiei și a azigografiei pentru aprecierea invaziei mediastinului posterior, a bronhografiei în tumorile periferice, iar în suspiciunea de metastaze, radiografierea altor organe, ca oase, tub digestiv, cutie craniană, etc.

Sînt și investigații moderne ca xerografia, tomodensitometria, termografia, echotomografia care pot aduce deseori informații suplimentare, dar cer o aparatură costisitoare. De ex. tomografia computerizată permite evidențierea neoplaziilor pulmonare din stadiul 0 cînd doar citologia este pozitivă, iar radiografia nu este semnificativă. De asemenea ea tranșează problema adenopatiilor de la nivelul carenei, ferestrei aortice, de la nivelul crosei azygos, precum și invaziile precoce ale peretelui toracic sau ale vertebrelor.

Trebuie să evităm însă, pe cît posibil, acumularea de examene radiologice inutile, dacă diagnosticul se impune printr-o simplă radiografie.

Radiografia pulmonară ne poate arăta opacități hilare și juxta-hilare rotunde sau polilobate, opacități cu caracter topografic, denotînd cel mai adesea atelectaziile datorită stenozelor bronșice prin tumori, opacități rotunde periferice, imagini cavitare neoplazice, anomalii pleurale, aspecte de mediastin lățit, de pahipleurită apicală ș.a. Radiografia pulmonară ne orientează asupra CBP, dar nu permite confirmarea acestei boli, care nu se face decît prin examene bronhologice și anatomopatologice.

Bronhoscopia și fibrobronhoscopia sînt examenele fundamentale în CBP, ele permițînd descoperirea tumorii propriu-zise sau a semnelor indirecte, de stenoză extrinsecă, cu infiltrație rigidă și sîngerîndă a peretelui bronșic. Permite efectuarea de biopsii, spălături și periaje bronșice precum

TABELUL 14.1.

Selecționarea investigațiilor în C.B.P.

A. EXAMENE INDISPENSABILE
1. Examenul clinic complet (cu insistență asupra ganglionilor supraclaviculari, a nodulilor cutanați și a hepatomegaliei).
2. Radiografia pulmonară față și profil.
3. Bronhoscopia sau fibrobronhoscopia.
4. Ex. citologic și histopatologic al sputei, aspiratului bronșic, lichidului pleural, biopsiilor efectuate.

B. EXAMENE RECOMANDABILE
1. Scintigrafia pulmonară.
2. Oncoscintigrafia.
3. Alte investigații radiologice (esofagografie, azigografie, tomografii în plan bronșic, radiografii alte altor organe suspecte de metastaze.
4. Mediastinoscopia
5. Biopsia pulmonară (în suspiciunea carcinomatozei miliare).
6. Toracotomia exploratoare.

C. EXAMENE UTILE ÎN VEDEREA STABILIRII INDICAȚIEI CHIRURGICALE
1. Bilanțul biochimic.
2. Explorarea funcțională pulmonară.
3. Electrocardiograma.
4. Explorarea funcției renale.

Scanned with OKEN Scanner

și aprecierea întinderii infiltrației neoplazice, spre bronhiile primitive, dînd orientări precise asupra operabilității și întinderii rezecției.

Scintigrafia pulmonară și oncoscintigrafia sînt necesare pentru aprecierea repartiției perfuziei între cei 2 plămîni, în vederea efectuării actului chirurgical și stabilirea gradului de extindere și metastazare a tumorilor (Anastasatu și col. — Burnea și col.).

În unele situații pentru precizarea diagnosticului se recomandă diferite intervenții mai dificile cum ar fi mediastinoscopia, biopsia pulmonară, puncția biopsică pleurală și chiar toracotomia exploratorie.

După caz, trebuie apreciat care sînt examenele indispensabile pentru precizarea diagnosticului de CBP, al prezenței metastazelor și a indicațiilor de operabilitate (tabelul 14.1).

Trebuie să ținem seama de costul foarte ridicat al multora dintre aceste investigații și să renunțăm la cele care devin inutile cînd diagnosticul și conduita terapeutică se pot stabili doar prin 3—4 investigații.

CLASIFICAREA TNM ȘI STADIALIZAREA CBP

Ministerul Sănătății a propus adoptarea clasificării dată de UICC, singura valabilă în prezent pentru raportarea cazurilor de cancer. Ea se bazează pe aprecierea întinderii tumorii primitive (notată T) pe 5 trepte (T0, T1, T2, T3, Tx), pe prinderea ganglionilor limfatici loco-regionali și mediastinali (notată cu N de la cuvîntul englez Nodes-ganglioni) în 4 trepte (N0, N1, N2, Nx) și metastazarea în diferite organe (notată cu M) pe trei trepte (M0, M1 și Mx).

Se va face o clasificare pe baza datelor radioclinice înaintea oricărui tratament, desemnată prin inițialele TNM (tabelul 14.2.) și o clasificare postoperatorie care cuprinde și diagnosticul histologic și gradul de diferențiere al neoplasmului notată p.TNM (tabelul 14.3.) iar pe baza lor se va preciza stadiul de evoluție, al cancerului, conform tabelului 14.4. Aceste clasificări sînt utile pentru că ele permit o decizie terapeutică mai precisă, folosirea unui limbaj comun în stabilirea prognosticului, aprecierea rezultatelor obținute și efectuarea schimburilor de informații între diferitele centre de tratament.

CLASIFICAREA ȘI CODIFICAREA MORFOPATOLOGICĂ A CBP

Sînt multiple clasificări, date de OMS, de administrația veteranilor din S.U.A (VALG), de secția americană de lucru în terapia CBP (WPL) ș.a. O clasificare mai ușor de reținut este cea dată de Inst. de ftiziologie. Aceasta este efectuată după gradul de diferențiere celulară, respectiv de malignitate al tumorilor. Se disting trei categorii mari de tumori cu diverse tipuri: nediferențiate, diferențiate și atipice. Formele nediferențiate sînt microcelulare (în bob de ovăz) și macrocelulare. Formele diferențiate sînt epidermoide (fără, sau cu cheratinizare) și glandulare (varietăți de adenocarcinoame, sau mai bine zis de cancere cilindro-cubice. Formele atipice cuprind carcinomul bronhiolo-alveolar și carcinoidele (adenoamele Jackson) malignizate.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14.2.

Clasificarea T.N.M. a C.P.B. (propusă în 1973 și confirmată în 1978 de CNC, DSK, ICPR, JJC)

T =*Tumora primitivă*

T·is=Epiteliomul preinvaziv (epiteliomul *in situ*)

T_0 =Fără semne radiologice de tumoră primitivă

T_1 =Tumoră pînă în 3 cm, înconjurată de țesut pulmonar fără semne bronhoscopice de invazie a bronhiei lobare.

T_2 =T>3 cm, sau T de orice mărime+ atelectazie sau pneumonie, extinsă pînă la hil — fără epanșament pleural bronhoscopie, T situată la 2 cm în sus de carena.

T_3 =T de orice mărime cu extindere la peretele toracic diafragm. mediastin — obstruarea unui plămîn întreg sau cu epanșament pleural.
Bronhoscopic T la mai puțin de 2 cm de carenă.

Tx =Orice tumoră a cărei prezență nu poate fi afirmată, sau tumora exprimată prin prezența de celule maligne în secrețiile bronho-pulmonare, fără ca leziunea să fie vizibilă radiografic sau bronhoscopic.

N =*Adenopatiile regionale*

N_0 =Fără invadarea ganglionilor limfatici regionali.

N_1 =Invadarea ganglionilor peribronșici și/sau hilari homolaterali.

N_2 =Invadarea ganglionilor mediastinali.

Nx=Incertitudine în lezarea ganglionilor limfatici regionali.

M =*Metastaze la distanță*

M_0=Fără semne de metastază la distanță.

M_1=Prezența de metastaze la distanță, notate astfel:

— Pulmonară=PUL. Medulară=MAR.
— Osoasă =OSS. Pleurală =PLE.
— Hepatică =HEP. Cutanată =SKI.
— Cerebrală =BRA. Oculară =EYE.
— Limfatică =LYM. Altele =OTH.

Mx=Multitudine de metastaze.

TABELUL 14.3.

Clasificarea postoperatorie și histopatologică = p. TNM

pT =Tumoră primitivă tipul histologic
Categoriile pT corespund categoriilor T. se adaugă gradul de diferențiere histopatologică.

G =Gradul de diferențiere histopatologică.
G_1 =grad înalt de diferențiere.
G_2 =grad mediu de diferențiere.
G_3 =grad slab sau absența diferențierii.
Gx=grad de diferențiere imposibil de evaluat.

pN =Adenopatiile regionale
Categoriile pN corespund categoriilor N.

pM=Metastazele la distanță.
Categoriile pM corespund categoriilor M.

TABELUL 14.4.

Stadializarea C.B.P.

a) Cancer ocult	Tx	N_0	M_0
b) Stadiul I a	T_1	N_0	M_0
	T_2	N_0	M_0
c) Stadiul I b	T_0, T_1	N_1	M_0
d) Stadiul II	T_2	N_1	M_0
e) Stadiul III a	T_3	N_0, N_1	M_0
f) Stadiul III b	Toate T	N_2	M_0
g) Stadiul IV	Toate T	Toate N	M_1

LEGENDĂ

Tx = Citologie pozitivă
T_1 = ⩽ cm/fără invazii
T_2 = > 3 cm/extindere la reg. hilară
T_3 = Extindere manifestă/epanșament/atelectazie
N_1 = Adenopatii hilare
N_2 = Adenopatii mediastinale
M_0 = Fără metastaze în organe
M_1 = Cu metastaze în alte organe

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14.5.

Codificarea tipurilor histologice de C.B.P.

M 8010/2 = Carcinom *in situ*	M 8042/3 = C. cu celule în bob de ovăz
M 8010/3 = Carcinom fai	M 8070/3 = C. spinocelular
M 8010/6 = C. metastatic fai	M 8090/3 = C. bazocelular fai
M 8010/9 = Carcinomatoză	M 8140/2 = Adenocarcinom in situ
M 8011/3 = C. malign	M 8140/3 = Adenocarcinom fai
M 8012/3 = C. cu celule mari fai	M 8140/6 = Adenocarcinom metastatic
M 8020/3 = C. nediferenţiat	M 8240/3 = Carcinoidul malign
M 8021/3 = C. anaplazic	M 8250/3 = Adenocarcinomul bronhiolo-alveolar
M 8030/3 = C. cu celule gigante şi fuziforme	M 8323/3 = Adenocarcinomul mixt
M 8031/3 = C. cu celule gigante	M 8481/3 = Adenocarcinomul mucipar
M 8032/3 = C. cu celule fuziforme	M 9050/3 = Mezoteliomul malign
M 8041/3 = C. cu celule mici	

Pentru uniformizarea raportării, OMS-ul împreună cu UICC-ul au elaborat nomenclatorul codificat al morfologiei tumorilor, ce cuprinde denumirea histopatologică a tipului de tumoră, codul avînd 5 cifre, din care primele 4 permit identificarea tipului histologic al tumorii, iar ultima cifră (după liniuţă) este destinată precizării comportamentului evolutiv al acesteia. Ţinînd seama de ultima cifră după liniuţă, conform Ord. 219 al M.S. se raportează numai codurile:

——/2= carcinoame *in situ* (intraepitelial, neinfiltrant, neinvadant; ——/3= tumori maligne primitive; ——/6=tumori maligne metastatice (sediul secundar); ——/9= tumori maligne neprecizate ca primitive sau metastatice. În ceea ce priveşte codificarea tipurilor histologice ne interesează în special tipurile de C.B.P. primitiv prezentate în tabelul 14.5.

TERAPEUTICA NEOPLASMULUI BRONHOPULMONAR

CBP poate fi tratat prin mai multe metode: chirurgicală, prin iradiere, cu citostatice, imunologic şi simptomatic. Sînt necesare unele noţiuni generale asupra fiecăreia dintre metode, cu concretizarea ulterioară a tratamentului după tipul histologic al tumorii şi gradul ei de extindere.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Se consideră că singurul tratament curativ, eficient, astăzi este cel chirurgical, deoarece permite o rezolvare radicală, de ablaţie, a tumorii prin lobectomie sau pneumonectomie. Indicaţiile operatorii sînt însă limitate, iar rezultatele în timp nu sînt încă satisfăcătoare.

Alberto arată că din 100 bolnavi cu CBP internaţi în spital, 50% sînt operabili, la 25% se poate face intervenţia de rezecţie, dar 20% fac o recădere cu evoluţie spre exitus pînă în 3 ani şi numai 5% supravieţuiesc între 3 şi 5 ani. Ţinînd seama de faptul că majoritatea neoplazicilor nu sînt internaţi, cifra operabilităţii scade în general cu mult sub 50%, iar

Scanned with OKEN Scanner

cifra globală a supraviețuirii peste 5 ani se micșorează foarte mult, ajungînd la 1—2%.

În general sînt operabili, cu rezultate destul de bune bolnavii din stadiul 1 TNM, iar cu rezultate din ce în ce mai slabe, cei din stadiul 2 și 3. Bolnavii din stadiul 4 sînt inoperabili. Unii autori sînt destul de entuziasmați de rezultatele obținute.

Chirurgia, în afara unei mortalități devenită azi aproape neînsemnată (sub 5%), nu dă rezultate spectaculare pentru că este încărcată cu un număr prea mare de cazuri rău selecționate, atît în ceea ce privește invadarea loco-regională cît și metastazele la distanță. Chiar la bolnavii din stadiul I sînt deseori eșecuri datorită metastazelor extratoracice oculte. Mountin citează asemenea metastaze la 47 din 55 eșecuri, la bolnavi operați în stadiul I, iar Vincent arată că la 35% din neoplazicii pulmonari din stadiul I a descoperit metastaze oculte prin examinări minuțioase, oncoscintigrafice cu ^{67}Ga, sau prin tomografii la ordinator.

În ceea ce privește întinderea rezecției, *„exereza economică"*, cum ar fi segmentectomia sau „sleevelobectomia" o recomandă în două situații extreme: în primul rînd în rezecția curativă pentru un cancer mic, circumscris topografic, din stadiul I și în al doilea rînd în rezecția paliativă, de compromis, care trebuie preferată unei exereze mai radicale care este mai greu suportată. Deseori se justifică o atitudine rezonabil intervenționistă și în cazurile „non-oatcell carcinoma" chiar din stadiul III, întrucît nici celelalte alternative terapeutice nu sînt mai puțin decepționante.

RADIOTERAPIA

Utilizarea radiațiilor ionizante în terapia CBP a crescut, îndeosebi după introducerea în practică a radiațiilor de înaltă energie, cum sînt radiațiile gamma produse de ^{60}Co, fotonii de electroni rapizi produși de betatron și acceleratorii liniari.

Pentru stabilirea corectă a indicației radioterapiei trebuie să se țină seama de tipul histologic al tumorii, de ciclul celular și răspunsul la iradiere a populației celulare.

Capacitatea de radiosensibilitate medie la aceeași doză o au în ordine descrescîndă: carcinoamele nediferențiate cu celule mici, apoi cele cu celule mari sau cu celule polimorfe și, într-o măsură cu mult mai mică, epitelioamele epidermoide și adenocarcinoamele.

Între radiosensibilitate și radiocurabilitate există însă un raport invers, demonstrat prin faptul că epitelioamele nediferențiate, care au evoluția cea mai rapidă spre exitus sînt și cele mai radiosensibile. Deși retrocedarea tumorii după iradiere este spectaculară, boala canceroasă își continuă evoluția, iar supraviețuirea ulterioară este încă destul de mică, între 8 și 18 luni.

Lucrările celui de-al 5-lea Congres Național de radiologie din România (1980) sînt dedicate diagnosticului și tratamentului CBP.

Sînt multiple comunicările dedicate radioterapiei, atît cu metode clasice cît și cu metode mai recente. În general se folosește iradierea fracționată (cîte 200—400 rads) pînă la atingerea unei doze totale de 5 000—6 000 rads), sau tehnica „Split", după care se administrează într-o primă

Scanned with OKEN Scanner

perioadă 3 000 rads fracţionat, apoi o pauză de 3 săptămîni şi din nou 3 000 rads fracţionat.

Şi în cobaltoterapie dozele totale nu pot fi mai mari. În alcătuirea planului de radioterapie se recomandă folosirea calculatorului electronic, pentru o determinare riguroasă a dozei absorbite în volumul ţintă, cu includerea factorilor de corecţie (pentru plămîni — aerul intrapulmonar) şi trasarea curbelor izodoze. Rezultatele se apreciază prin supravieţuirea la 12, 36 şi 60 luni.

Munţiu şi Marinescu, folosind radioterapia ca tratament unic radical sau paliativ la 623 bolnavi cu CBP, au obţinut rezultate foarte bune la 53 bolnavi aflaţi în stadiul I TNM, iar Ghilezan şi col., utilizînd cobaltoterapia la 522 bolnavi, au obţinut o supravieţuire globală peste 5 ani în 5% din cazuri.

Eşecurile cobaltoterapiei ca şi ale celorlalte metode de iradiere se datoresc cel mai frecvent apariţiei metastazelor la distanţă şi incomparabil mai puţin recidivei locale a tumorii. Carcinoamele nediferenţiate metastazează rapid şi nu pot fi influenţate favorabil numai printr-o iradiere locală. Carcinoamele pavimentoase de dimensiuni mici, care pot fi iradiate cu fascicule sub 150 cm^2 beneficiază cel mai mult de cobaltoterapie.

Indicaţia şi modul de efectuare a iradierii ca singur tratament nu poate fi stabilită decît în cadrul comisiilor de terapie, în care îşi spun cuvîntul oncologul, chirurgul şi radioterapeutul.

TRATAMENTUL ŞI CITOSTATICE

Adîncirea studiilor începute de Howard şi Pele (1953) privind ciclul celular stă la baza chimioterapiei moderne a cancerelor (fig. 14.3.). Acest ciclu are 4 faze: 1) M (mitoză); 2) G_1 (de creştere, în care conţinutul în ADN=2 n); 3) S (de sinteză a ADN-ului); 4) G_2 (de reluare a creşterii în care ADN=4 n). Faza principală a ciclului este faza S, de sinteză a ADN-ului, fapt ce va permite ulterior celor 2 celule fiice primirea unui genom identic cu al celulei mame.

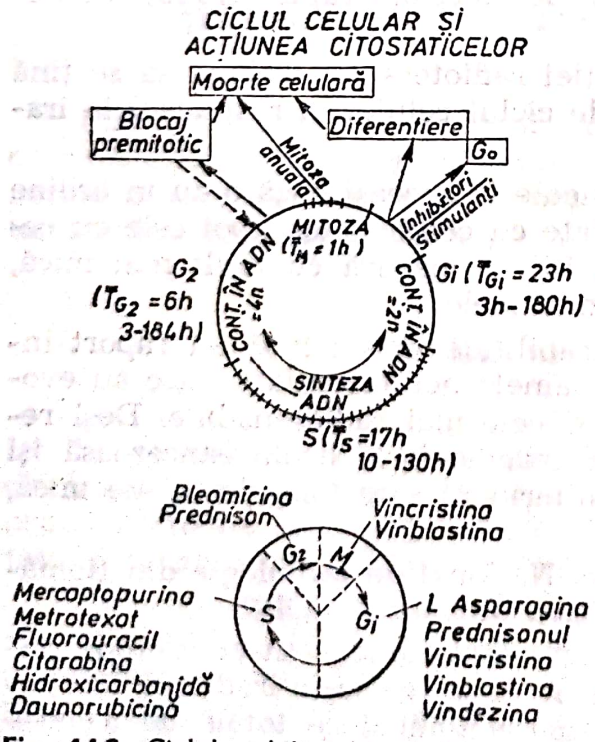


Fig. 14.3. Ciclul celular (după Tubiana).

Există şi o fază Go, de stare fiziologică, în care se află celulele quiescente, care pot intra în ciclul mitotic numai după o stimulare cu diverşi agenţi citostatici, dar în special prin iradiere.

Diversele citostatice acţionează în faze diferite ale ciclului (vezi. fig. 14.3.) unele fiind active în faza M, ca vincristina, vinblastina, vindezina, altele în faza Gi, ca l-asparaginaza, prednisolonul, altele în faza S, ca mercaptopurinele, metotrexatul, fluorouracilul etc. şi altele în faza G_2.

Scanned with OKEN Scanner

Ar fi util să se facă în prealabil o investigaţie a ritmului de proliferare (Tubiana, 1980), prin stabilirea fie a indicelui mitotic, fie a indicelui de marcaj. *Indicele mitotic* înseamnă stabilirea proporţiei de celule în mitoză, prin urmărirea a mii de mitoze. Are 2 dezavantaje: a) durata mitozei este foarte scurtă şi b) este extrem de laborios. Este mai uşor de efectuat şi în mare măsură mai util *indicele de marcaj,* care înseamnă stabilirea procentului de celule în faza S, fie prin administrarea de timidină radioactivă şi studierea prin autoradiografie (mai riscantă pentru om), fie prin studiul anticorpilor antinucleotid. Un interes deosebit îl prezintă *cunoaşterea fazelor însumate* ale ciclului celular (G_1+S+G_2), fie prin studiul *procentajului mitozelor marcate în funcţie de timp,* fie prin *identificarea ADN polimerazei* (Schiffer). Se poate stabili viteza de creştere şi prin dozarea conţinutului în ADN prin *citofluorometrie.*

O metodă la îndemînă, de urmărire a vitezei de creştere a tumorilor, o constituie stabilirea timpului de dublare a tumorilor (T.D.). În ţesuturile normale există un echilibru între celulele care se nasc şi cele care mor. În tumori naşterea celulelor este în proporţie mai mare şi într-un timp mai scurt. Tumora pulmonară este detectabilă radiologic cînd are diametrul de 6—7 mm, adică aproximativ 0,25 g sau $2,5\times10^9$ celule. În clinică s-au putut urmări 2—3 dublări, excepţional 7, dar experimental pînă la 25 de dublări.

Nathan şi col. (26) studiind 177 cazuri de tumori pulmonare primare şi secundare au stabilit limitele maxime ale TD, „zona malignă" fiind între 7 şi 465 zile. Un TD mai mic de 7 zile ar sugera substratul unei leziuni inflamatorii, iar un T_2 mai mare de 465 ar fi sugestiv mai mult pentru o tumoră benignă. Din corelaţia T_2 cu supravieţuirea postoperatorie s-a putut stabili o valoare prognostică a TD: 21% supravieţuiri în grupul în care T_2 era mai mic de 120 zile, faţă de 39% în grupul în care TD depăşeşte 135 zile (Stelle şi Buell). Diferenţa devine mai semnificativă în al 7-lea an de la operaţie, toţi supravieţuitorii fiind din grupul doi.

Aceste noţiuni sînt necesare pentru înţelegerea modului de acţiune al citostaticelor, unele inhibînd diviziunea celulară în diversele faze ale ciclului, aşa cum s-a arătat, altele printr-o citotoxicitate globală.

Este încă destul de dificil să se efectueze o clasificare corectă a tuturor citostaticelor Brun şi Rochant consideră că ţinînd seama de 4 criterii: 1) impactul citostaticelor asupra sistemului de sinteză intracelulară; 2) tipul de legătură chimică implicat (slabă sau covalentă); 3) acţiunea lor cinetică (independente de ciclul celular, distrugînd celula chiar dacă nu se divide, sau dependente de ciclu, cu acţiune într-o anumită fază a acestuia) şi 4) generarea de radicali liberi (care să interacţioneze cu lanţul mitocondrial, capabilă să provoace, ca şi radioterapia, rupturi cromozomice), citostaticele se pot clasifica conform tabelului 14.6.

Aceste medicamente, pe lîngă acţiunea pe care o au asupra celulelor, în general, normale şi patologice (citotoxicitate, inhibarea ciclului celular) au şi o acţiune la nivelul întregului organism, producînd multiple manifestări secundare, datorită toxicităţii hepatice (greţuri, vărsături), căderea părului, sterilitate, anemii, leucemii ş.a.

Antimitoticele acţionează pe baza legii cinetice de prim ordin: o anumită doză de antimitotic nu poate omorî decît un procentaj din celulele prezente şi niciodată în totalitate, explicînd limita chimioterapiei. Rezistenţa celulară la citostatice se instalează în general şi relativ rapid, repre-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14.6.

Clasificarea citostaticelor

după B. Brun şi H. Rochant

Familia biochimică	Impactul asupra stării genetice	Denumirea medicamentelor*	Legătura chim.	Ciclu ne-dep.	Ciclu de-pend.	Faza de-pend.	Gener. radi-cali liberi
Antimetaboliţi şi înrudiţi	Diminuarea sintezei bazelor necesare ADN	6-Mercapto-purina	0		+		
		Methotrexat	0		+		
		Thioguanina	0		+		
		5-Fluoro-uracil	0				
		Arabino-sylcitosina	0			+	0
		Hidroxiureea	0			+	0
Radiomimetice	↘ Leziuni de ADN Replicarea	Bleomicina	+	+			+
		Natulan	+		?		0
Alkilanţi şi înrudiţi	↘ Legare de ADN Replicarea	Thiotepa	+	+			
		Melfalan	+	+			
		Ciclofosfamida	+	+			0
		Busulfan	+	+			
		Clorambucil	+	+			
		Mecloretamina	+	+			
		CCNU-BCNU	+	+			
		DTIC	+	+			
		Cisplatinum	+	+			0
Antibiotice „intercalante“	↘ Lezarea ADN ↘ Replicarea ↘ Transcripţia	Rubidomicina	+	+			+
		Adriamicina	+	+			+
		Rubidozan	+	+			+
		Actinomicina	+	+		+	
		Mitomicina	+	+		+	
Toxice ale fusului	↘ Transcripţia necesară sintezei proteinei fusului	Vincristina	?				
		Vincaleucoblastina	?				
		Vindezina	?				
		VM 26	?		+		
		VP 16	?		+		
	↘ Sinteza proteică	L. Asparaginaza	0		+		

* Denumirile alese sînt cele mai folosite în practică şi nu corespund denumirilor chimice sau denumirilor specialităţilor.

zentînd încă o limitare terapeutică. Metabolismul medicamentelor prezintă variaţii individuale prin mecanisme complexe. Pătrunderea antimitoticului în celulele canceroase şi acţiunea lui distrugătoare este dependentă de echipamentul enzimatic al acestora. Dozele de medicament administrate, mai mici de 20—30% faţă de doza maximală tolerată, s-au dovedit ineficace în patologia experimentală, pentru cele mai multe citostatice; ciclofosfamidă, CCNU, 5 fluoro-uracil ş.a. Invers, efectul antitumoral nu mai creşte de la o anumită doză, ci cresc numai efectele toxice. Ţinînd seama de instalarea chimiorezistenţei celulare, în tratamentul CBP

Scanned with OKEN Scanner

sînt necesare asocierile de medicamente (polichimioterapia), iar durata administrării depinde de natura medicamentului.

În asocierea medicamentelor trebuie cunoscut faptul că unele se potențează reciproc, altele sînt antagonice sau dau rezistență încrucișată (tabelul 14.7.).

TABELUL 14.7.

Comportamentul citostaticelor asociate

De la început		După dobîndirea unei rezistențe	
Acțiune sinergică sau additivă	Antagonisme posibile	Fără rezistență încrucișată	Rezistență încrucișată posibilă
Alkilant + Antimetabolit	Antimetaboliții între ei	* Alkilanții între ei	
Alkilant + Radiomimetic	Methoara-citină Metho-5-FU	* Toxice ale fusului între ele	Antraciclene
Alkilant + Antibiotic	Methoasparaginază		

Sincronizarea diviziunilor celulare poate fi determinată de agenții dependenți de fază. Administrîndu-se o zi, două, un antimitotic care acționează într-o anumită fază a ciclului, se constată că la încetarea administrării lui, toate celulele supraviețuitoare își repornesc o activitate în același timp. Această constatare a determinat alcătuirea a numeroase protocoale de cercetare, dar s-a dovedit că sincronizarea nu poate elimina polichimioterapia, dar poate sta la baza unei chimioterapii anticanceroase intermitente.

Recrutarea celulelor quiescente este o altă constatare ce trebuie cunoscută. Unele celule nu pot fi distruse (aflate în faza G_0) decît după incitarea lor prin radioterapie sau prin unele citostatice, pentru a-și relua diviziunea, obținîndu-se astfel o resensibilizare a acestora la alte antimitotice.

Citostaticele mai utile în tratamentul CBP sînt: vincristina, vinblastina, vindezina, ciclofosfamida, metotrexatul, procarbazina, grupul BCNU, CCNU și metil CCNU, adriamicina, bleomicina, fluorouracilul, iar dintre medicamentele românești, girostanul și IOB 82.

Vincristina, vinblastina și vindezina sînt alcaloizi din *Vinca rosea*. Ei se leagă de tubulină, proteină a aparatului mitotic, oprind celulele în metafază, conducînd la moartea lor. Inhibă totodată și formarea ARN-polimerazei, acționînd deci și în faza G_1 tardivă. Intră în componența schemelor MOPP (clormetină, oncovin, procarbazină, prednison).

Ciclofosfamida (cloretilamina) este inactivă ca atare, devine activă numai după metabolizarea ei (scindare) în organism. Dozele mari intermitente sînt mai eficace decît dozele mici administrate zilnic. Deprimă hematopoieza, producînd în special leucopenii și mai puțin trombocitopenii.

Metotrexatul este analog al acidului folic, are specificitate de acțiune asupra fazei S a ciclului celular și este mai eficace în faza logaritmică de creștere a celulelor. Avînd structură analogă acidului folic se substituie acestuia împiedicînd formarea derivaților de acid folic activi, cum ar fi acidul timidilic, care este necesar sintezei ADN. Celulele devin relativ repede rezistente la acest antimitotic.

Procarbazina (natulan) este un derivat metilhidrazinic, care degradează ADN-ul prin intermediul unor produși de autooxidare. Este mielo-

Scanned with OKEN Scanner

toxic producînd leucopenie, trombopenie după 3—5 săptămîni de administrare.

Grupul BCNU (carmustina), CCNU (lomustina) şi metilCCNU (semustina), sînt derivaţi de nitrozouree, care acţionează, probabil, ca agenţi alkilanţi. Traversează bariera hemato-encefalică şi sînt astfel utili în tratarea metastazelor cerebrale. Au acţiune mielotoxică.

Adriamicina (doxorubicina) este un antibiotic glicozidic, din grupa antraciclenelor, ce acţionează în toate fazele ciclului celular, predominant în faza S.

Bleomicina este tot un antibiotic citostatic (un complex de glicopeptide) produs de un streptomyces. Legîndu-se chimic cu ADN-ul îl fragmentează, avînd astfel o citotoxicitate predominant în faza G_2 a ciclului celular. Toxicitatea medulară este mică.

Fluorouracilul (5F.U) este un antimetobolit pirimidinic ce se transformă într-un nucleotid fraudulos (fluoro-dezoxiuridinmonofosfatul) ce împiedică sinteza acidului timidilic şi consecutiv a ADN-ului. Determină leucopenie şi trombocitopenie relativ rapid, dar nu grave.

Girostanul este o trietilenthiofosfamidă (corespunzător produsului Thio-TEPA), face parte din grupul alchilanţilor, cu acţiune şi în CBP, dar mai ales în pleureziile neoplazice. Prin administrarea lui locală, în cavitatea pleurală, împiedică refacerea lichidului şi vindecă metastazele pleurale. Este mai puţin iritant pentru ţesuturi şi are o mielotoxicitate mai redusă.

IOB 82 (acidul 3-N-N′-(2-cloretilfamino-4-metilbenzoic solvit în polietilenglicol) este tot un alchilant ce acţionează pe helixul ADN şi prin inhibiţia glicolizei celulare. Opreşte sau încetineşte evoluţia neoplasmului pulmonar. Este de asemenea util în administrarea locală a pleureziilor neoplazice.

Păunescu şi col. au obţinut 4 derivaţi de semisinteză ai rifamicinei, cu proprietăţi imunosupresive şi citostatice, atît in vitro cît şi in vivo, inclusiv în CBP (sînt încă în curs de experimentare). Aceşti 4 derivaţi ai RF/SV sînt absorbabili intestinal, asigură concentraţii sanguine eficiente, au o toxicitate redusă, sînt bine toleraţi şi sînt activi în special în procesele maligne cu rată mare de proliferare şi în procesele autoimune.

În privinţa conduitei chimioterapiei citostatice se cristalizează 3 conduite mari:

1) administrare îndelungată a unei polichimioterapii, pînă la producerea bolii citostatice, cu administrarea concomitentă a unor adjuvanţi, ca leucovorina, leucotrofina ş.a. pentru ca boala citostatică să apară cît mai tîrziu posibil.

2) Administrarea unor scheme alternative, pe o perioadă mai mică (aproximativ 1 săpt.) utilizîndu-se citostatice puternice mielotoxice, iar pe perioade mai mari, de cîte 3 săptămîni, tratamente nemielotoxice, asociate sau nu cu imunostimulări nespecifice (corynebacterium parvum, BCG, levamisol ş.a

3) Administrarea intermitentă, pe perioade scurte (7—10 zile) a unei asocieri de citostatice, în doze mai mari, cu pauză de 3 săptămîni, pentru refacerea biologică, în special a celulelor normale. Rezultatele bune obţinute în tratamentul leucemiilor, al mielomului multiplu şi în unele

Scanned with OKEN Scanner

pleurezii neoplazice cu asemenea scheme sînt încurajatoare şi pentru CBP.

Încă nu se poate spune care conduită este mai bună. Cu cît se administrează însă mai multe citostatice şi în doze mai mari, cu atît apar mai multe toxicităţi acute şi cronice. Dintre toxicităţile acute, numai cea hematologică constituie un factor limitant. Pentru a se evita asemenea toxicităţi se utilizează leucovorina, în cazul administrării metotrexatului, iar mai recent leucotrofina, concomitent cu tratamentul citostatic indiferent de medicament şi/sau în timpul iradierii. Leucotrofina este un extras de timus de viţel, care are un rol în stimularea medulară, cu refacerea limfocitelor, granulocitelor, hematiilor şi în refacerea sistemului anticorpopoietic. După unii autori are acţiune chimio- şi radioprotectoare, iar după alţii este eficientă numai după apariţia mielotoxicităţii.

IMUNOTERAPIA ÎN CBP

Este seducătoare în concepţie, prin capacitatea ei de a acţiona în toate focarele de celule maligne, dar rezultatele nu sînt încă cele scontate. Constatările experimentale nu pot fi extrapolate total la om.

Se încearcă o imunoterapie activă, specifică, o imunoterapie nespecifică, şi altele, cum ar fi cele de tip pasiv, adoptiv şi local.

1. *Imunoterapia activă specifică* constă în punerea în joc a unor mecanisme specifice, capabile să împiedice dezvoltarea CBP şi mai cu seamă a metastazărilor sau a recidivelor. Se utilizează antigene presupuse a fi legate de cancer, în vederea producerii anticorpilor, sau a activării limfocitelor T. A. Hollinsheed utilizează 2 tipuri de vaccin, unul fiind un extras din carcinomul cu celule scuamoase, iar celălalt fiind format din antigene de adenocarcinom pulmonar. Rezultatele sînt discutabile, deoarece nu atît forţa antigenică a cancerului permite instalarea tumorii, cît slăbirea mecanismelor de recunoaştere a celulelor neoplazice, care au devenit nonself şi totuşi sînt tolerate în organism.

2. *Imunoterapia nespecifică* urmăreşte stimularea celulelor imunocompetente considerate că distrug celulele canceroase sau limitează proliferarea lor în momentul cînd încep să se dezvolte. Se folosesc produse bacteriologice cu putere antigenică forte ca BCG-ul, *Corynebacterium parvum,* sau alţi produşi ca levamisolul, interferonul ş.a., care diminuează acţiunea toxică a tumorilor ce se exercită esenţial asupra limfocitelor şi macrofagelor. Actul terapeutic depinde însă de forţele existente în luptă: dacă există un gram de limfocite active, marcate specific, contra unui kg de tumoră canceroasă, lupta este pierdută dinainte. Acest tratament ar fi util, mai curînd după ablaţia tumorilor. Institutul Cantacuzino a preparat un vaccin BCG şi culturi de *Corynebacterium parvum,* puse deja în circulaţie pentru tratamentul nespecific al cancerului.

Vaccinul BCG folosit în imunoterapia CBP este o cultură vie a bacilului Calmette-Guérin, subtulpina românească suspendată în soluţie de glutamat de sodiu, la o concentraţie de 75 mg masă bacteriană/ml. Se aplică fie pe o zonă cutanată scarificată, fie local (în punga pleurală). Se poate face o stimulare imunologică şi pe cale intrademică, folosind

Scanned with OKEN Scanner

vaccinul BCG liofilizat, produs tot de către Institutul Cantacuzino, după tehnica obişnuită a vaccinării BCG.

Suspensia de Corynebacterium parvum (Institutul Cantacuzino), conţine corpi microbieni omorîţi prin căldură, într-o concentraţie de 2—2,5 mg/ml reziduu uscat. Suspensia este formolată 0,2% şi mertiolată 1/10 000 şi se inoculează în doze progresive 0,1—0,2—0,3—2 ml pe cale subcutanată în regiunea braţului, în ritm de 1—2 injecţii săptămînal. În general nu dă reacţii generale.

3. *Imunoterapia pasivă* constă din transferarea la bolnavi a anticorpilor antitumorali prelevaţi de la un donator imunizat contra tumorii respective. Aceşti anticorpi pot fi utilizaţi şi ca vehicule pentru medicamente citotoxice, care să distrugă şi direct celulele maligne. În CBP nu s-a realizat o asemenea imunoterapie.

4. *Imunoterapia adoptivă* constă în transferul imunităţii unui donator, special imunizat contra unei tumori, unui receptor (purtător de tumoră), slab sau deloc reactiv, prin utilizarea celulelor limfoide sau a extraselor din aceste celule. În CBP n-a dat rezultate.

5. *Imunoterapia locală* constă în introducerea de agenţi imunoterapeutici direct în tumori, sau în cavitatea de unde s-a scos tumora. Se pare că numai administrarea locală, intrapleurală, după rezecţia tumorii, a BCG-ului dă unele rezultate. Mc Kneally şi col. au injectat o singură doză de BCG după exereză şi, după 12 luni, din 17 bolnavi astfel trataţi nici unul n-a făcut recidivă. În lotul martor au făcut recidive 9 din 22 (40%). În ambele loturi s-au administrat per os doze mici de INH, deşi era necesară numai în primul lot pentru stăpînirea procesului inflamator specific din cavitatea pleurală.

TRATAMENTUL NESPECIFIC ŞI SIMPTOMATIC IN CBP

Acesta urmăreşte pe de o parte îmbunătăţirea stării generale, CBP fiind o boală anorexigenă, cu alterări funcţionale ale multor organe, pe de altă parte creşterea tolerabilităţii citostaticelor şi, în sfîrşit, rezolvarea unor complicaţii, accidente, cum ar fi infecţiile supraadăugate, hemotiziile, sindromul de compresiune mediastinală, intracraniană, sindroamele paraneoplazice, revărsatele pleurale, durerile produse în special de metastaze ş.a.

Nu sînt scheme fixe, dar trebuie să ţinem seama că citostaticele sînt imunosupresive, şi infecţiile bronşice sînt frecvente, ceea ce impune un tratament cu antibiotice, gammaglobuline, eventual vaccinări antigripale şi antimicrobiene.

Toleranţa citostaticelor se face prin administrarea de cortizonice în doze moderate, iar toleranţa hematologică a agenţilor miclotoxici prin administrarea de testosteron, anabolizanţi, leucotrofină ş.a. Antiemeticele, tranchilizantele uşoare se dau concomitent cu citostaticele în multe cazuri.

CBP este cunoscut ca o boală generatoare de tromboembolii şi infarctizări pulmonare, încît uneori se recomandă utilizarea anticoagulantelor majore sau a antiagregantelor (aspirina, dipiridamolul).

Scanned with OKEN Scanner

Din multitudinea de tipuri histologice ale CBP, 4 tipuri trebuie reţinute, fiecare tip impunînd o strategie puţin diferită (Alberto — 1970) şi anume:

1. În carcinoamele epidermoide (mai mult sau mai puţin diferenţiate) se recomandă o strategie conform schiţei din fig. 14.4;
2. În adenocarcinoame (de asemenea mai mult sau mai puţin diferenţiate) se recomandă strategia din figura 14 5;
3. În carcinoamele anaplazice cu celule mari, figura 14.6;

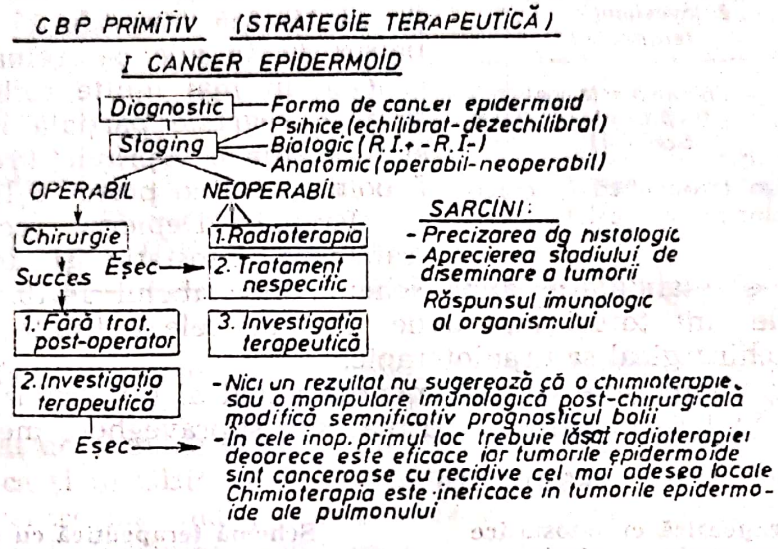


Fig. 14.4. Schiţa terapeutică în carcinoamele epidermoide.

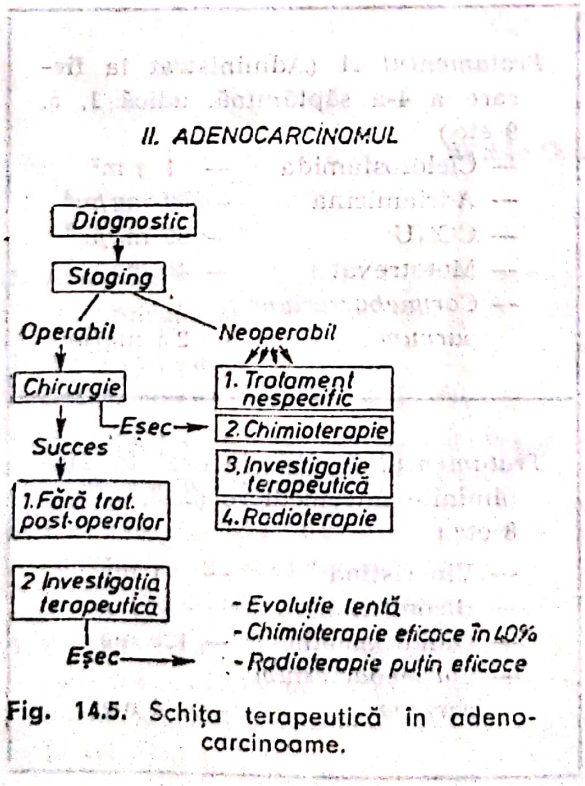


Fig. 14.5. Schiţa terapeutică în adenocarcinoame.

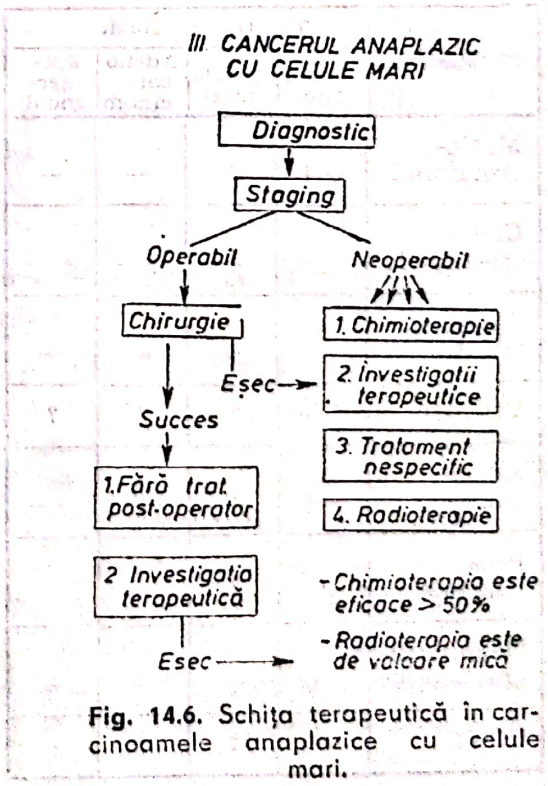


Fig. 14.6. Schiţa terapeutică în carcinoamele anaplazice cu celule mari.

Scanned with OKEN Scanner

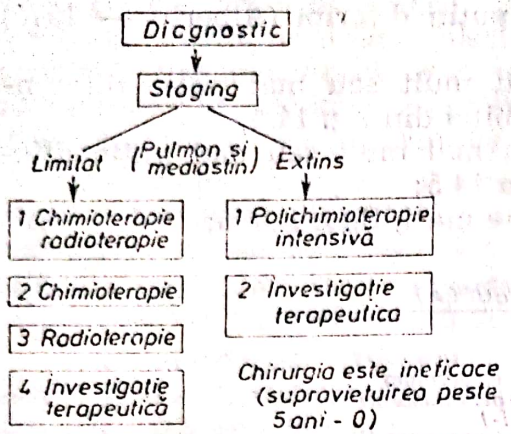


Fig. 14.7. Schița terapeutică în carcinoamele anaplazice cu celule mici.

4. În carcinoamele anaplazice cu celule mici, fig. 14.7.

În carcinoamele anaplazice, Israel și Depierre recomandă un tratament alternativ conform schemei din tabelul 14.8, în timp ce Alberto a obținut rezultate bune cu schema din tabelul 14.9.

Taytard și col. au tratat 40 bolnavi cu CBP inoperabil, cu adriamicină, vincristină, ciclofosfamidă, metotrexat, în mod secvențial, cîte 3 zile pe săptămînă timp de 17 zile, cu o pauză de 15 zile și reluarea acestei scheme în mai multe cicluri. Au obținut o regresie parțială în 21 cazuri și în medie o supraviețuire de 8 luni, 5 bolnavi trăind peste 18 luni.

Israel și Depierre recomandă un tratament citostatic și în cancerele epidermoide și glandulare, după schema din tabelul 14.10, considerînd că rezultatele sînt totuși mai bune, față de cele obținute numai prin tratamentul chirurgical sau radioterapic.

Făcînd o comparație cu tratamentul actual al tuberculozei, care este standardizat în țara noastră și efectuat sub supraveghere medicală stric-

TABELUL 14.8.

Schema terapeutică cu citostatice în carcinoamele anaplazice
(după autori elvețieni)

Citostaticul	Tipurile histologice			
	Celule mici	Celule mari	Adenocarcinom	Epidermoid
Meclo-retamină	++	+	−	−
Ciclo-fosfamidă	++	+	+−	+−
Alcaloizii de *Vinca*	++	+	+	−
VP-16213	++	?	?	?
Adria-micina	++	+	+	+−
Pro-carbazină	+	+	+	−
Hexametil-melamina	+	+	+	−
CCNU	+	?	?	−

TABELUL 14.9.

Schemă terapeutică cu citostatice în carcinoamele anaplazice
(după L. Israel și Depierre)

Tratamentul A (Administrat la fiecare a 4-a săptămînă, adică 1, 5, 9 etc.)

— Ciclofosfamida	— 1 g/m²
— Adriamicina	— 60 mg/m²
— CCNU	— 60 mg/m²
— Metotrexat	— 40 mg/m²
— *Corynebacterium parvum*	— 2,5 mg/m²

Tratamentul B (Administrat în săptămînile intermediare (2, 3, 4, 6, 7 8 etc.)

— Vincristina	— 1 mg
— Bleomicina	— 15 mg
— Dihidroemetina	— 120 mg
— *Corynebacterium parvum*	— 4 mg

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14.10.

Schemă terapeutică cu citostatice în carcinoamele epidermoide și adenocarcinoame
(după Israel și Depierre)

	Tratamentul A lunar	Tratamentul B săptămînal
Cancer epidermoid	Mitomicina C — 0,2 mg/kg CCNU — 60 mg/m² Adriamicina — 60 mg/m² Metotrexat — 40 mg/m² *C. parvum* — 4 mg	Vincristina — 1 mg Bleomicina — 15 mg
Adenocarcinomul	Ciclofosfamida — 1 g/m² CCNU — 60 ng/m² Adriamicina — 60 ng/m² Fluoro-uracil — 1 g/m² *C. parvum* — 4 mg	Dihidroemetina — 120 mg *C. parvum* — 4 mg

tă, datorită faptului că există multiple posibilităţi de alcătuire a schemelor terapeutice cu tuberculostatice şi lăsate la latitudinea ftiziologilor, ar fi mai greu de urmărit eficacitatea tratamentelor aplicate, considerăm că ar fi util ca și în CBP, să se standardizeze, după posibilităţi și experienţa unor centre mai mari, cîteva scheme utile de tratament ale CBP care să fie puse la îndemîna practicienilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Alberto P., *Cancers pulmonaires primitifs. Approche thérapeutique non chirurgicale*, Méd. et Hyg. 1977, 35, 3 613—3 617.
2. Anastasatu C., Brăileanu A., Pop T., *Scintigrafia pulmonară*, Edit. medicală, București, 1970.
3. Baldwin R. W., *Immunothérapie du cancer: évolution des concepts et progrés cliniques*, Rev. Prat. 1980, 30, 5, 221—228.
4. Bîrzu I., Zitti E., Trestioreanu Al., *Tratamentul actual al cancerului bronhopulmonar*, Comunicare la al 5-lea Congres național de radiologie, București, 1980, Rezumat publicat în volumul Congresului, pag. 13—15.
5. Bedarida G., D'Agostino F., Iezzi Biase B., *Effetto della somministrazione di un estratto di timo di vitello sull'anticorpoiesi del paziente anziano*, Rivista di emoterapia ed immunohematologica, 1979, XXVI, fasc. 3—4, p. 111—119.

Scanned with OKEN Scanner

6. Bettendorf A., Lolonna J., Favre R., Kleisbauer J. P., Poirier R., Laval P., *Groupes haptoglobine et cancers bronchiques primitifs*, Rev. franç. Mal. Resp. 1980, 8,27—30.

7. Bresu J. L., *Où en est l'immunothérapie dans le cancer bronchique?*, Méd. Hyg., 1979, 37, 1 466—1 471.

8. Brun B., Rochant H., *La chimiotérapie anticancéreuse en 1980. État actuel et perspectives*, Rev. Prat. 1980, 30, 5, 209—218. *1980.*

9. Burnea D., Morgenstern H., *Actualităţi ale anului 1980 în diagnosticul şi tratamentul cancerului bronhopulmonar, Comunicare* la Societatea de pneumoftiziologie USSM Bucureşti, ianuarie 1981.

10. Ghilezan N., Milea N., Tamburlini S., *Indicaţiile cobaltoterapiei în cancerul bronhopulmonar*, Comunicare la al 5-lea Congres Naţ. de radiologie, Bucureşti 1980, Rezumat publicat în volumul Congresului, p. 78—79.

11. Guberan E., *Tendances de la mortalité en Suisse. Tumeurs, 1921—1978*, Schw. Med. Wahs, Supplemëntum 11, 1980.

12. Lang J. M., Pauli G., Roeslin N., Bigel P., Bessot J. C., *Rosettes „actives" et tests cutanés aux antigènes de rappel et à la phytohemagglutinine chez 48 malades presentant uné tumeur épidermoide des bronches sans métastases décelables et avant traitement*, Rev. franç. mal. Resp. 1980, 8, 11—16.

13. Louis C. J., *Tumeurs. Basic principles and clinical aspects*, Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh. London, New York 1978.

14. Marée D., Lagarde C., Hoerni B., *Le bilan prétherapeutique des cancers. Les investigations necessaires et suffisantes*, Rev. Prat. 1980, 30, 5, 201—208.

15. Masse R., Arnoux B., *Mécanismes de la cancérisation bronchique*, Rev. Prat. 1978, 28, 59, 4 679—4 685.

16. Mathé G., Kenis Y., *La chimiotherapie des cancers (troisième edition)*, Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1975.

17. Mathé G., Jasmin C., *Cancérologie*, Méd. et Hyg. 1979, 37, 13—18.

18. Munţiu M., Marinescu M., *Probleme speciale şi tehnici în radioterapia cancerului pulmonar*, Comunicare la al 5-lea Congres naţional de radiologie, Bucureşti 1980. Rezumat publicat în volumul Congresului, pag. 79—80.

19. Näef A. P., *La problématique du cancer branchique: opérabilité, depistage précoce, résultats*, Méd. et Hyg. 1977, 1260, 3606—3610.

20. Näef A. P., *L'approche thérapeutique du cancer bronchique en 1979*, Méd. et Hyg. 1980, 38, 2 322—2 326.

21. Păunescu E., Dănălache-Dumitrescu Marilena, Burnea D., Stoicescu P., Kercea V., Daniello I., *Semnificaţia diagnostică şi prognostică a unor teste imunochimice în boli pulmonare cronice cu componentă imună, Probleme de tuberculoză şi alte boli pulmonare cronice*, 1979, 15, 253—270.

22. Păunescu E., *Cercetări privind sinteza, selectarea şi experimentarea unor derivaţi de rifamicină SV cu acţiune terapeutică imunosupresivă şi citostatică*, Buletinul Academiei de ştiinţe medicale, 1980, 1, 38—54.

23. Spina G., Bonsignore G., (sub redacţia), *La patologia respiratoria*, C.G. Edizione Medico-Scientifiche, Torino, 1978.

Scanned with OKEN Scanner

24. Stroescu V., *Farmacologia clinică*, Ed. a II-a Edit. med. București, 1977.

25. Taytard A., Chomy G., Gachic J. P., Royuain J., *Resultats d'une polychimiothérapie séquentielle (Adriamycine, Vincristine, Cyclophosphamide, Méthotrexate) dans les carcinomes bronchiques à petites cellules et indifférenciés*, Rev. franç. Mal. Resp. 1980, 3, 225—232.

26. Tubiana M., *Cinetique de prolifération cellulaire des tumeurs. Signification de la période pré-clinique*, Rev. Prat. 1980, 30, 5, 173—186.

27. Uray Z., Rădulescu E., Suciu D., Maniu M., Bancu C., *The effect of thymic humoral factor (Leucotrofina) upon regeneration of haemopoietic and lymphatic tissues of irradiated mice*, Panminerva Medica, 1979, 21, 2, 57—62.

Scanned with OKEN Scanner

Coli de tipar: 20,5. Format: 16/70×100.
Bun de tipar: 30.11.1981. Nr. plan: 9093.
Ediția: 1981.

Tiparul executat sub comanda nr. 337,
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana",
Oradea, str. Moscovei nr. 5.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner